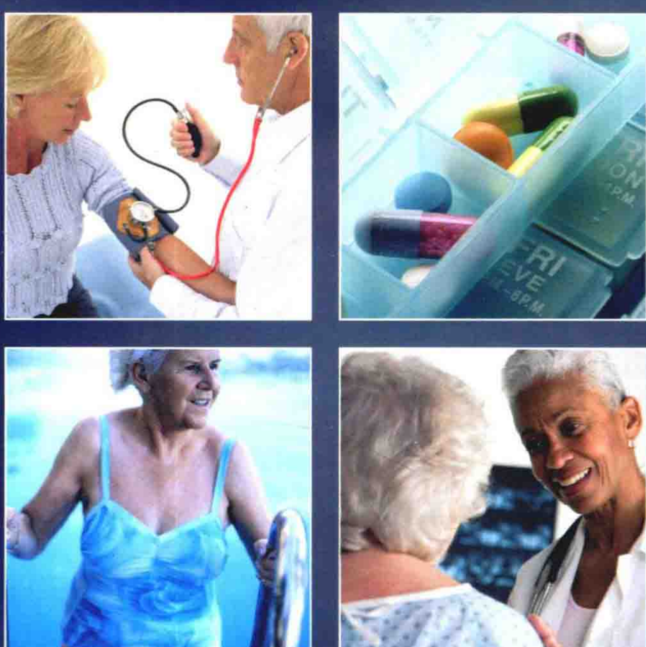
第 6 版

# 哈兹德
# 老年医学

# Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology




原 著 Jeffrey B. Halter
Joseph G. Ouslander
Mary E. Tinetti
Stephanie Studenski
Kevin P. High
Sanjay Asthana

主 译 李小鹰 王建业


（下 卷）


人民軍醫出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

- 自 20 世纪 80 年代出版以来，畅销 30 余年而不衰
- 已经修订到第 6 版，被称为“圣经级”老年医学经典教科书
- 人民军医出版社与麦格劳 – 希尔教育出版集团倾力合作，首次中文版本
- 来自 40 多个国家的 260 多名世界级著名老年医学专家参与编写
- 中华医学会老年医学分会 180 名著名专家精心翻译
- 回答几乎所有老年医学疑难问题的权威、准确、循证教科书
- 上下卷 310 万字 130 章 1500 幅图表最新版、最完整老年医学巨著

策划编辑　秦速励　姚　磊　孟凡辉

封面设计　吴朝洪

销售分类　老年医学

McGraw-Hill
全球智慧中文化

http://www.mheducation.com

ISBN 978-7-5091-7837-9

9 787509 178379

定价（上、下卷）：555.00元

# HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY

# 哈兹德
# 老年医学

## HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY

（第6版）

下　卷

著　者　Jeffrey B. Halter　Joseph G. Ouslander
Mary E. Tinetti　Stephanie. Studenski
Kevin P. High　Sanjay. Asthana

主　译　李小鹰　王建业

人民軍醫出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS
北　京

**图书在版编目(CIP)数据**

哈兹德老年医学:第6版:全2册/(美)哈特等著;李小鹰,王建业译.—北京:人民军医出版社,2015.1
ISBN 978-7-5091-7837-9

Ⅰ.①哈… Ⅱ.①哈… ②李… ③王… Ⅲ.①老年病学 Ⅳ.①R592

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第203308号

人民军医出版社出版基金项目

**策划编辑**:秦速励 姚 磊 孟凡辉 **文字编辑**:陈 娟 袁朝阳 张青山 **责任审读**:黄栩兵
**出版发行**:人民军医出版社 **经销**:新华书店
**通信地址**:北京市100036信箱188分箱 **邮编**:100036
**质量反馈电话**:(010)51927290;(010)51927283
**邮购电话**:(010)51927252
**策划编辑电话**:(010)51927286 13683316616
**网址**:www.pmmp.com.cn

**印刷**:三河市潮河印业有限公司 **装订**:胜宏达印装有限公司
**开本**:850mm×1168mm 1/16
**总印张**:112.75·插页11面 **总字数**:3108千字
**版、印次**:2015年1月第6版第1次印刷
**印数**:0001—1800
**定价(上、下卷)**:555.00元

# 译者名单

**主　译**　李小鹰　王建业

**副主译**　王　林　于普林　蹇在金　拓西平　徐　浩

**译　者**　（以姓氏笔画为序）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 丁文惠 | 丁国宪 | 丁素菊 | 丁铭格 | 于声利 |
| 于普林 | 万朝晖 | 马　辛 | 马　宏 | 马　强 |
| 王　双 | 王　林 | 王　瑛 | 王　薇 | 王　鑫 |
| 王小丹 | 王文恭 | 王心宁 | 王安平 | 王丽君 |
| 王建龙 | 王建业 | 王晓华 | 王晓明 | 巨　艳 |
| 毛　滢 | 仇一青 | 卞留贯 | 文　雯 | 文良元 |
| 方宁远 | 石　婧 | 卢学春 | 叶　玲 | 田爱平 |
| 申桂华 | 宁晓暄 | 司良毅 | 成　蓓 | 毕晓莹 |
| 吕　珊 | 朱宏丽 | 朱晓琴 | 任汝静 | 任路平 |
| 华　琦 | 邬小花 | 刘　明 | 刘　胜 | 刘　艳 |
| 刘　蓉 | 刘岁丰 | 刘丽华 | 刘园园 | 刘怡欣 |
| 刘秋芳 | 刘振云 | 严　祥 | 苏　宁 | 杜云珏 |
| 杜莹珏 | 杨　光 | 杨士芳 | 杨红旗 | 杨峻青 |
| 杨雯雯 | 李　华 | 李　君 | 李　旻 | 李　耘 |
| 李　峻 | 李　梅 | 李　榕 | 李小鹰 | 李素霞 |
| 李婷婷 | 肖　航 | 肖　勤 | 肖　毅 | 肖世富 |
| 吴　青 | 吴　蕾 | 吴本俨 | 吴锦晖 | 何　平 |
| 何　耀 | 邱博芸 | 谷贵山 | 狄文娟 | 汪子琪 |
| 沈　干 | 宋光耀 | 宋张骏 | 张　华 | 张　宇 |
| 张　凯 | 张　鹏 | 张文英 | 张红红 | 张国玺 |
| 张绍敏 | 张荣怀 | 张荣欣 | 张爱森 | 张清琼 |
| 陆小伟 | 陆钦池 | 陈　鑫 | 陈生弟 | 陈晓春 |
| 范　辉 | 林秀芳 | 林展翼 | 拓西平 | 罗　方 |
| 罗金梅 | 岳冀蓉 | 周白瑜 | 房晨鹂 | 孟　华 |
| 孟庆伟 | 孟秀梅 | 赵　征 | 赵　晔 | 赵　雯 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 赵　婷 | 赵迎春 | 赵佳慧 | 赵学英 | 赵籥陶 |
| 郝　鹏 | 郝志鹏 | 郝秋奎 | 胡　震 | 胡世莲 |
| 查娟明 | 郜　攀 | 段　玲 | 段金海 | 俞　静 |
| 祝世法 | 秦　岭 | 秦明照 | 敖强国 | 袁庆国 |
| 袁侨英 | 袁益明 | 莫与京 | 夏　征 | 徐　浩 |
| 徐茂锦 | 高　威 | 高　超 | 高芳堃 | 高建苑 |
| 高海青 | 郭　军 | 郭晓坤 | 黄　平 | 黄　芸 |
| 黄　林 | 黄　畦 | 黄姣红 | 黄慈波 | 戚本玲 |
| 雪　原 | 康冬梅 | 斑金豹 | 彭　雯 | 葛　伟 |
| 董碧蓉 | 程　鹏 | 程庆砾 | 程蕴琳 | 褚松筠 |
| 裴　卉 | 樊　都 | 樊　瑾 | 薛长勇 | 蹇在金 |

## 第二部分　老年医学原理

# 第三部分　老年综合征

# 下 卷

## 第四部分 器官系统与疾病

# 第四部分

# 器官系统与疾病

# 第 61 章 老年期脑细胞学和神经化学

原著 Mark P. Mattson
译者 赵 晔 陆钦池



大脑衰老在细胞和分子方面与其他系统器官有许多共通之处，包括蛋白质、核酸和生物膜脂质的氧化损伤，能量代谢的减退以及细胞内外蛋白的聚集。然而，神经细胞表达的基因约为其他组织细胞的 50～100 倍，如此复杂的分子和结构使得神经系统有其独特的老化改变。例如，机体衰老会改变复杂的细胞信号传导途径，包括参与调控神经元兴奋性与可塑性的神经递质、营养因子和细胞因子。本章将描述衰老过程中的脑细胞和分子改变以及这些改变如何影响神经元在诸如阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、帕金森病（Parkinson disease，PD）和亨廷顿舞蹈病（Huntington disease，HD）等疾病中的退行性变。

## 一、大脑衰老的结构改变

在衰老过程中，脑内主要细胞形态都会发生结构改变，包括神经细胞死亡、树突伸缩、突触丢失和重组，以及胶质细胞（星形胶质细胞和小神经胶质细胞）反应。这些结构改变可由细胞骨架蛋白变化、细胞内 tau 蛋白和 α-突触核蛋白等不可溶性蛋白沉积以及细胞外淀粉样变所致。控制细胞生长和运动的细胞信号传导途径改变可能引起了脑衰老过程中的适应性和病理结构改变。

1. *细胞骨架和突触改变* 细胞骨架由体积不同的聚合物和蛋白质复合物组成。肌动蛋白微丝（直径 6nm）、由微管蛋白构成的微管（直径 25nm）和由特定中间丝蛋白构成的中间丝（直径 10～15nm）是聚合物的 3 种主要类型。不同细胞类型有不同的中间丝蛋白（例如神经元中的神经微丝蛋白和星形胶质细胞中的胶质纤维酸性蛋白）。神经元和神经胶质细胞使用了一系列细胞骨架相关蛋白，以调控丝聚合和解聚过程，并使细胞骨架连接细胞膜以及其他细胞结构。例如，神经元表达的一些微管相关蛋白（microtubule-associated proteins，MAPs）分布在细胞的不同部位。MAP-2 存在于树突中，不位于轴突；而 tau 蛋白正好相反。衰老过程中虽然大量的细胞骨架蛋白本身没有发生重大改变，但是细胞骨架排列和细胞骨架蛋白转译后修饰发生了改变。比如，脑内一些尤其与学习和记忆有关的部位（如海马和基底前脑）出现大量 tau 蛋白磷酸化。另外，有证据表明，随着衰老的发生，一些神经元中 MAP-2 的钙介导蛋白质水解和膜收缩蛋白（连接肌动蛋白丝和细胞膜的蛋白）增加。研究证实，细胞骨架蛋白通过糖化修饰及共价结合脂质过氧化物 4-羟基壬烯醛（详见本章“自由基与大脑衰老”节）从而发生氧化。人与实验动物脑衰老的一致特点是神经变性反应引起的胶质纤维酸性蛋白水平升高。

突触是动力学结构，专门负责神经传递和细胞间其他信号传导。有大量证据显示脑衰老时突触重组，这可能与树突状结构和神经元数量改变有关。例如，脑内某些部位突触数量减少，剩余突触则代偿性体积增大，而另一些部位未有突触丢失。

与正常衰老对比，AD、PD 和 HD 等神经变性疾病可看到神经元细胞骨架和突触的显著变化。存在于变性神经元胞质的 tau 蛋白丝状聚集形成了神经元纤维缠结（图 61-1）。缠结的神经元内微管减少，而 MAP-2 和 tau 蛋白增多。由于氧化或脂质过氧化物的共价修饰抑制了磷酸酶活性，以致神经元纤维缠结含过磷酸化 tau 蛋白。帕金森病时 Lewy 小体存在于神经元中，内含异常聚集的神经微丝、相关性 MAPs（主要是 MAP-

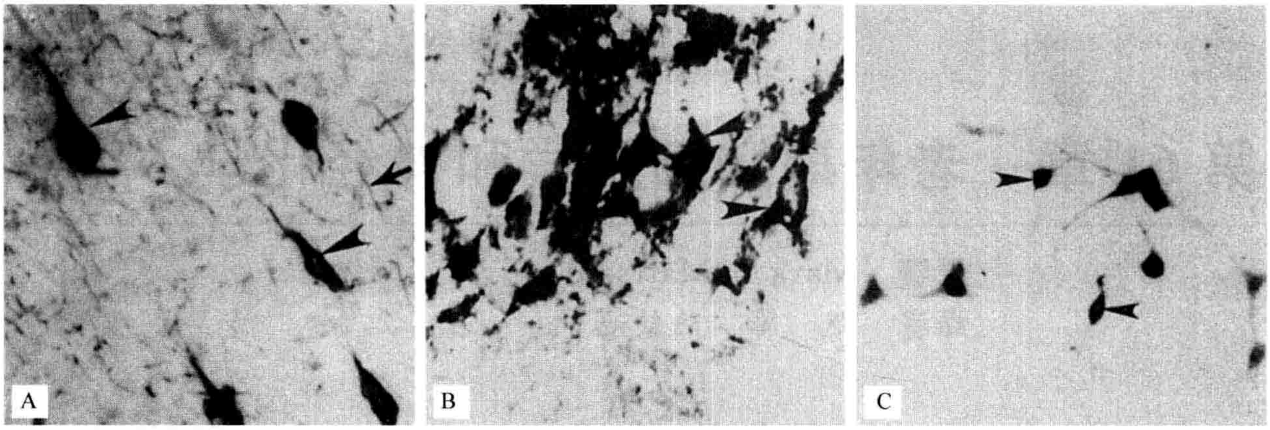



**图 61-1　通过提高细胞内钙水平和诱导氧化应激的实验方法模拟阿尔茨海默病的神经元细胞骨架的病理表现**

注：A. 免疫标记抗微管相关蛋白 tau 蛋白抗体的 AD 患者海马切片。箭头所指为退行性纤维缠结的神经元细胞体，呈强染色；B. 使用诱导癫痫性发作的兴奋性毒素红藻氨酸盐 6h 后的成年小鼠海马切片，使用抗微管相关蛋白 tau 蛋白抗体免疫标记。箭头所指为强染色的变性神经元；C. 未经处理（对照组）或暴露于钙离子载体 2h 的人类胚胎的大脑皮质神经元。之后神经元细胞由抗泛素蛋白抗体染色，该蛋白为 AD 变性神经元中的应激反应性蛋白

1b）和肌动蛋白相关性蛋白，如钙结合微丝蛋白。肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis，ALS）的下级运动神经元中，神经微丝呈块状大量聚集在轴突近端。尽管神经变性疾病中细胞骨架改变的分子机制尚未明确，但有越来越多的证据显示细胞内 $Ca^{2+}$ 异常增多和氧化应激加重具有重要作用。同时，已发现实验动物和细胞培养基发生相似的情况，即细胞内 $Ca^{2+}$ 水平升高（如暴露于谷氨酸或钙离子载体下）和诱发氧化应激[如暴露于 $Fe^{2+}$ 和 β-淀粉样蛋白（amyloid β-peptide，Aβ）下或变异 Cu/ZnSOD 表达]会改变细胞骨架（图 61-1、图 61-2）。

神经变性疾病的突触丢失与临床症状密切相关。大量数据表明，位于突触的兴奋性细胞毒作用引起的突触变性可激活 AD、PD、HD 和卒中的神经元死亡途径。正常生理性突触传递时，大量 $Ca^{2+}$ 内流所处在的突触后树突棘密集分布着谷氨酸受体。衰老能量减退和氧化应激增加以及 AD 中 Aβ 沉积或亨廷顿蛋白的三核苷酸重复序列扩增等疾病的特征性改变均可导致突触发生兴奋毒性损害（详见下文）。

2. *血管病变*　如同其他系统器官，衰老时脑血管易于发生动脉粥样硬化和动脉硬化，从而阻塞血管或使血管破裂（卒中），这是造成老年人残疾和死亡的主要病因。即使未引起明显卒中症状，脑血流灌注减少也可引起认知功能障碍。随着年龄的增长脑血流逐渐减少，脑供氧和糖代谢也同时相应减少。脑血管的老化病变大致与体内其他血管相似，因此可能是由共同的细胞和分子改变机制所致，包括血管内皮细胞氧化损伤以及透过血-脑屏障的巨噬细胞参与的炎症反应（图 61-3）。

衰老时脑血管病变与心脏疾病和高血压病密切相关。有趣的是，载脂蛋白 E 基因多态性，尤其是载脂蛋白 E4 增加了动脉粥样硬化和 AD 的风险。由此提示衰老时脑血管病变在 AD 的神经变性过程中起了重要作用。最终，老年期大脑中，尤见于 AD 中，构成血-脑屏障的细胞（内皮细胞和星形胶质细胞）的重要运输功能受损。预防心血管疾病的大部分行为疗法与饮食疗法同样可用来预防脑血管疾病，其中包括参与体育锻炼和脑力活动、摄入低热量和高抗氧化饮食。

3. *淀粉样变性*　Aβ 是由大型跨膜 β-淀粉样蛋白前体（β-amyloid precursor protein，APP）演变而来的 40～42 个氨基酸肽。正常衰老且更多见于 AD 时，Aβ 在脑实质和脑血管形成沉积物（斑）（图 61-4）。

淀粉样斑多聚集于脑内有关学习与记忆的部位，如海马与内嗅皮质。AD 时，Aβ 在脑内的沉积与变性神经元的数量以及认知功能损害的严重

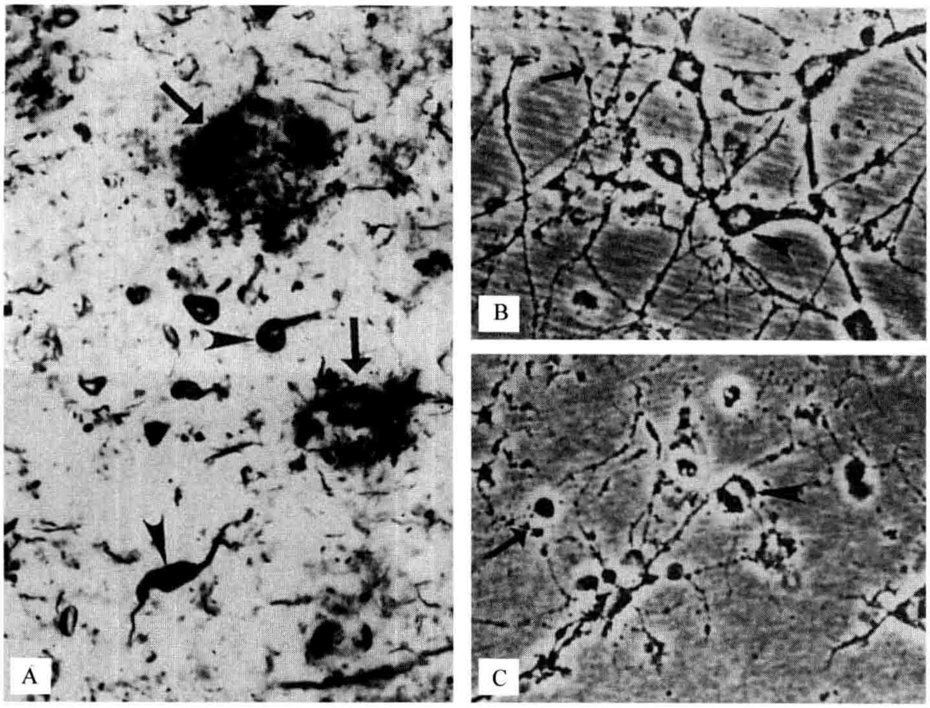



**图 61-2 组织学研究和实验证明淀粉样物质沉积在AD神经变性过程中具有重要作用**

A. 免疫标记抗微管相关蛋白 tau 蛋白抗体的 AD 患者海马切片。箭头所指为强染色的退行性纤维缠结的神经元细胞体。及与淀粉样斑块相关的神经突；B 和 C. 相位差显微镜下 24h 暴露于β淀粉样肽(Aβ)(B)或暴露于 Aβ 和皮质固醇(C)的大鼠培养海马神经元的显微图像。仅暴露于 Aβ 的神经突开始出现损伤迹象(如箭头所示)，而神经元细胞体仍未受损(如箭头所示)。皮质固醇加重暴露于 Aβ 神经元的损伤(Goodman et al. J Neurochem. 1996;66:1836)

程度有关。虽然大部分 AD 患者的病因尚未明确，但其中一些是由于 APP、早老素-1 或早老素-2 突变引起的。这些突变增加了 Aβ 神经毒性聚集的形成。Aβ 具有神经毒性，可使神经元更易受到代谢性、兴奋毒性和氧化损伤。Aβ 引起的神经元损伤和死亡可诱导生物膜脂质过氧化，产生有毒的 4-羟基壬烯醛。4-羟基壬烯醛可共价修饰参与维持细胞内环境稳态和能量代谢的蛋白，包括浆膜 $Na^+/K^+$ 及 $Ca^{2+}$ ATP 酶(腺苷三磷酸酶)、糖转运蛋白和谷氨酸转运蛋白，导致细胞内 $Ca^{2+}$ 过量、线粒体功能障碍以及细胞凋亡。Aβ 除了参与神经变性过程之外，还可能阻断神经传递信号途径。例如，Aβ 损害 GTP(鸟苷三磷酸)结合效应蛋白上游的多个毒蕈碱型乙酰胆碱受体，从而造成 AD 中胆碱能信号通路缺陷。最后，Aβ 可引起老年人脑的血管病变和炎症反应。

## 二、自由基与大脑衰老

自由基是指外层电子轨道含非配对电子的分子，其中氧化分子是生物系统中最主要的自由基种类(图 61-5)。细胞中主要的氧化自由基是线粒体电子传递过程中产生的超氧化物($O_2^-$)；超氧化物歧化酶(MnSOD 和 Cu/ZnSOD)通过将 $O_2^-$ 转换成过氧化氢($H_2O_2$)来清除 $O_2^-$。$H_2O_2$ 可通过 $Fe^{2+}$ 和 $Cu^+$ 催化的 Fenton 反应转换成羟自由基($OH^\bullet$)。氧化亚氮(NO)与 $O_2^-$ 反应生成过氧亚硝基($ONOO^-$)；而 NO 主要是由 $Ca^{2+}$ 内流促进生成。尽管 $OH^\bullet$ 和 $ONOO^-$ 可直接损伤蛋白质与脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)，但是主要是依赖生物膜脂肪酸发生脂质过氧化反应来损伤细胞的。老年医学研究以充分的证据表明，衰老过程中氧化自由基在体内几乎所有组织，包括脑内的形成与积聚都会增多。

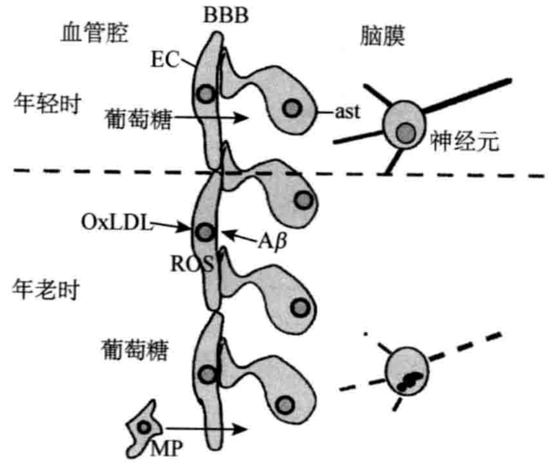



**图 61-3　衰老和阿尔茨海默病对于内皮细胞和血-脑屏障的不良反应。由血管内皮细胞(EC)与相关星形胶质细胞(ast)构成的血-脑屏障(BBB)在传递营养物质(如葡萄糖)进入大脑的过程中起到重要作用。同时，BBB 防止有毒物质和巨噬细胞(MP)等细胞侵入脑内。衰老过程中，尤其见于 AD 中，内皮细胞因暴露于氧化 LDL 和 β 淀粉样肽(Aβ)可导致氧化损伤。氧化应激抑制了 EC 的传递功能，并促使 MP 穿入脑组织内。血管系统的这种损害可使神经元获得的营养减少，并诱发促使神经元变性的炎症反应**

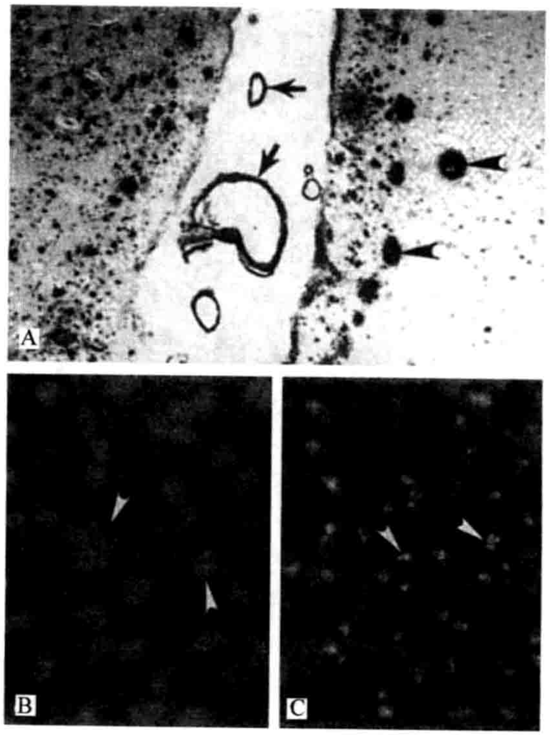



**图 61-4　脑组织和血管的淀粉样沉积：淀粉样变损伤血管内皮细胞的证据**

A. 为 AD 患者的海马组织切片，该切片由抗 β 淀粉样肽(Aβ)抗体免疫标记。大小不同的大量 Aβ 沉积于脑组织(箭头所指为大斑块)和脑血管(箭头)；B 和 C. 血管内皮细胞暴露于盐水(B)或 Aβ(C)24h 后由荧光的脱氧核糖核酸(DNA)-结合染料 HOECHST 33342 染色。不暴露于 Aβ 的细胞核 DNA 可正常统一分布，而暴露于 Aβ 的细胞染色质则呈现出与凋亡一致的凝聚和分裂(改编自 Blanc EM, Toborek M, Mark RJ, et al. Amyloid β-peptide disrupts barrier and transport functions and induces apoptosis in vascular endothelial cells. J Neurochem. 1997；68：1870.)

1. *脂质过氧化反应*　AD 的脑实质和脑脊液中脂质过氧化产物，如脂质过氧化物、4-羟基壬烯醛等水平显著升高(图 61-5)。AD 与 PD 患者的脑组织以及 ALS 患者的脊髓组织经使用抗 4-羟基壬烯醛加合物抗体的免疫组化分析显示，4-羟基壬烯醛水平增高与退变的神经元和神经炎斑有关，从而提示神经变性过程中 4-羟基壬烯醛具有重要作用。AD 和 ALS 的细胞培养基与动物实验表明，脂质过氧化反应使浆膜糖转运蛋白和谷氨酸转运蛋白的功能受损，并使神经元易于兴奋性中毒及凋亡。若使用维生素 E 等抗氧化剂作用于引起 AD 或 ALS 表达突变的培养细胞和转基因鼠，则可阻断神经变性进程，由此反映出脂质过氧化反应是这些疾病的病因之一。

2. *蛋白质氧化作用*　年老的啮齿类动物脑中以蛋白质羰基衡量的蛋白质氧化水平明显升高，而抗氧化剂可预防这种年龄相关性的蛋白质氧化。细胞膜结构研究已证实，老年啮齿类动物中膜蛋白发生氧化相关性改变。AD 和 PD 患者的脑组织研究发现，蛋白质氧化在易受损的脑部区域，尤其是退变的神经元内增加。蛋白质氧化损害了其自身功能，并因此导致了细胞功能障碍和神经元变性。随着衰老的进展，多种蛋白质出现糖残基进行性添加，这一过程称为糖化作用。糖化作用可促进细胞的氧化应激反应。AD 中两大重度糖化的蛋白质为 Aβ 和 tau 蛋白，它们分别是老年斑和神经元纤维缠结的主要成分。

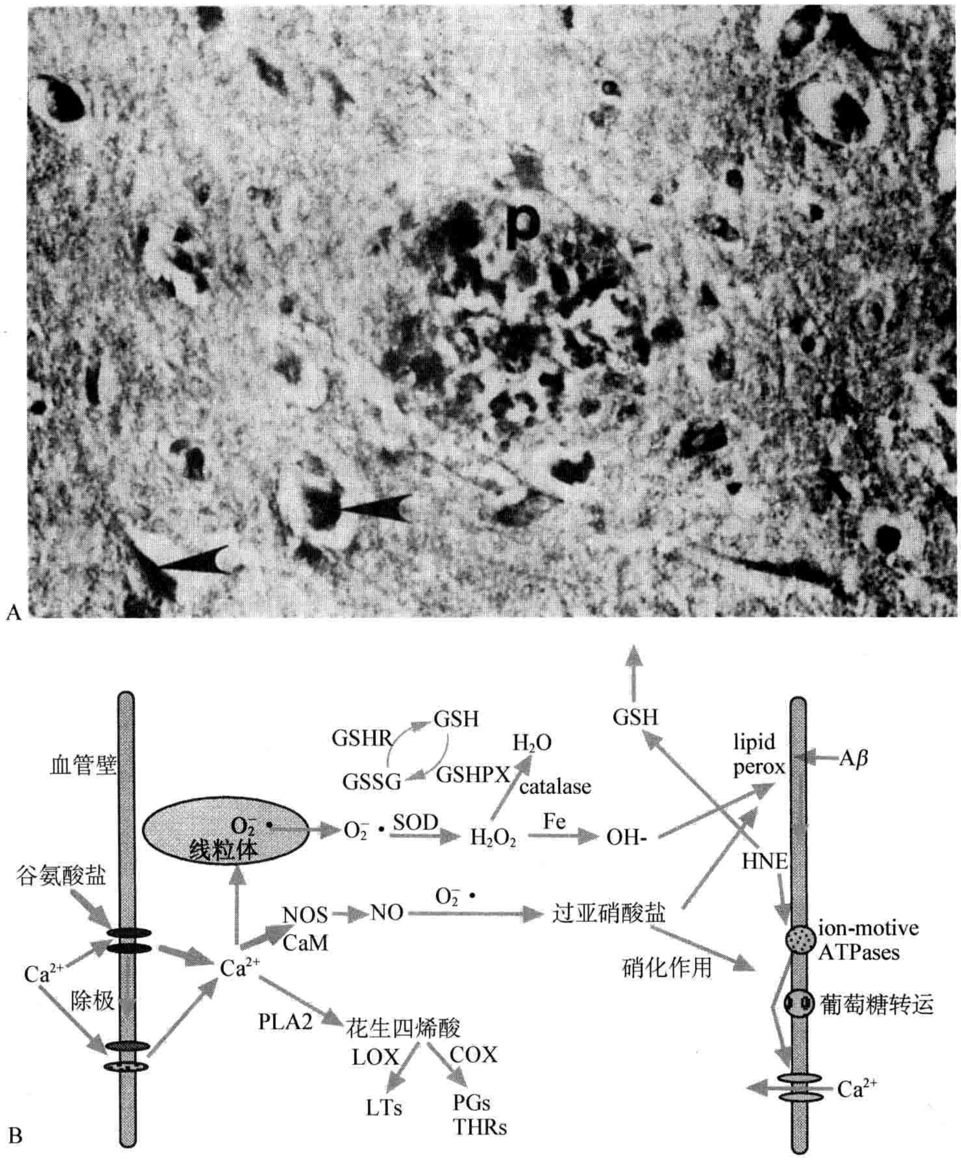



**图 61-5　引起衰老和阿尔茨海默病中神经元功能障碍和变性的氧化应激的可能来源**

A. AD 患者海马切片由识别膜脂质过氧化物的抗体免疫标记。p 为具有免疫活性的神经炎斑，箭头所指为具有免疫活性的神经元纤维缠结；B. 神经元内活性氧的主要来源是电子传递过程中产生 $O_2^-$. 的线粒体。超氧化物歧化酶(SOD)将 $O_2^-$. 转换成 $H_2O_2$。$H_2O_2$ 经过 $Fe^{2+}$ 催化生成 OH •，而谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx)和过氧化氢酶降解 $H_2O_2$。$O_2^-$ 与氧化亚氮(NO)相互反应生成过氧亚硝基，它与 OH • 都可诱导膜脂质过氧化反应(MLP)。该反应发生于胞浆膜、线粒体膜和内质网(ER)膜。在衰老和神经变性疾病中，β 淀粉样肽(Aβ)等物质可引起 MLP。MLP 释放的 4-羟基壬烯醛(HNE)使膜转运蛋白(葡萄糖转运蛋白、谷氨酸转运蛋白和离子动力型 ATP 酶)和离子通道功能受损，并改变其活性。逐渐减少的谷胱甘肽(GSH)结合并化解 HNE 的毒性，发挥重要的神经元保护作用。抗凋亡基因产物 Bcl-2 可部分抑制胞浆膜、线粒体膜和 ER 膜的 MLP 反应。谷氨酸引起的细胞内钙水平升高促使了氧化自由基的形成，并通过诱导 NO 和 $O_2^-$. 的形成促使了 MLP。同时，磷脂酶活化引起的细胞内钙水平升高导致了花生四烯酸的形成，环氧化酶(COX)和脂氧化酶(LOX)可之后作用于该花生四烯酸(改编自 Mattson MP. Trends Neurosci. 1997;20:395.)

3. DNA 损伤 正常衰老时神经系统几乎没有核 DNA 损伤，但神经变性疾病的发病机制则包括 DNA 损伤。已知 HD 患者的纹状体和 AD 患者的海马、敏感皮质区存在核 DNA 损伤。具体来说是 8-羟基鸟苷酸水平升高。DNA 损伤由氧化自由基、羟自由基与过氧亚硝基所致，其中以后两者为主要因素。随着衰老线粒体 DNA 发生进行性氧化损伤，且神经变性疾病时更为加剧。由于线粒体产生大量的自由基，且细胞不具备线粒体 DNA 损伤的修复系统，故线粒体的 DNA 易于损伤。线粒体 DNA 损伤可导致电子传递障碍和三磷腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成减少，而且还会使线粒体阻断钙内流的重要功能减退，从而增加了神经元发生兴奋性中毒和凋亡的易感性。

4. 衰老和神经变性疾病的氧化应激机制 随着衰老的进展，不同细胞成分的氧化损伤逐渐增加，其中线粒体产生的氧化自由基具有关键作用。老年期能量和代谢减退可引起氧化自由基加速形成。总之，近来关于限制热量摄入可延长啮齿类动物和非人类的灵长类动物的寿命研究显示了线粒体氧化自由基在老年期形成的重要性。维持低热量饮食（减少 30%～40%热量）的大鼠和小鼠中，多种非神经元组织细胞的氧化应激水平（指蛋白质、脂质和 DNA 氧化）降低。近来研究发现低热量饮食的啮齿类动物脑中氧化应激水平也降低。目前认为其机制是由于线粒体能量代谢减少导致了线粒体 ROS 生成减少，从而自由基介导的细胞损伤变少。因此，氧化自由基的不断形成和由其引发的进行性细胞成分损伤是导致大脑衰老的原因之一。

除了正常衰老时逐渐出现的氧化自由基损伤之外，另有特定的氧化应激始动因子在衰老相关的神经变性疾病中起到关键作用。例如，AD 中 Aβ 的生成和积聚增多是神经元氧化应激加剧的关键；黑质中 $Fe^{2+}$ 水平升高引起了 PD 的多巴胺能神经元退变；大量 $Ca^{2+}$ 内流以及血液中 $Fe^{2+}$、凝血酶等因素共同作用于卒中患者脑内，引起神经元损伤；HD 中亨廷顿蛋白三核苷酸重复序列可能诱导纹状体神经元发生氧化应激。

## 三、衰老过程中脑能量代谢和线粒体功能的变化

衰老过程中，脑血管和神经元细胞本身的改变会导致神经元能量获得减少。而包括 AD 和 PD 在内的多种神经变性疾病可加速这种改变。

1. 脑代谢 正常老化时会出现葡萄糖应用减少和参与能量代谢的酶的改变，但不是剧烈的。老年啮齿类动物研究证实，葡萄糖、酮体氧化、氧耗、脑局部糖应用和糖酵解复合物（如 1,6-双磷酸果糖）减少。另有研究显示，老年动物的脑细胞更易于受到代谢应激影响。老年小鼠的脑内糖纳入氨基酸减少。同时，老年人较青年人更易患代谢性脑病。与正常衰老对比，AD 脑组织中参与能量代谢的酶的活性严重减弱。其中有 3 个酶参与线粒体氧化代谢，它们分别是丙酮酸脱氢酶复合物、α-酮戊二酸脱氢酶复合物和细胞色素 c 氧化酶。编码这些酶的 DNA 出现衰老所致的氧化损伤和（或）蛋白质活性减低，这些均可引起酶活性的抑制。

神经元能量代谢减退的另一因素是神经元细胞膜的葡萄糖转运蛋白功能障碍。AD 患者死后的脑组织研究发现糖转运蛋白水平降低，且海马神经元与突触小体的实验研究显示与 AD 发病机制相关的损伤事件（暴露于 Aβ 和产生氧化自由基的物质）可破坏葡萄糖转运（图 61-6）。葡萄糖转运失败和线粒体功能障碍可导致 ATP 耗竭，并使神经元易于发生兴奋性中毒。

2. 线粒体功能 随着衰老的进展，突触的线粒体结构发生改变，包括数量减少和体积增大。正常衰老时，线粒体蛋白合成水平不变。然而，老年啮齿类动物的电子传递链中线粒体蛋白合成减少。衰老过程中，体细胞的线粒体 DNA 损伤进行性加重，其中最多见于有丝分裂后的细胞，如神经元。线粒体功能障碍与多种神经变性疾病有关（图 61-7）。PD 中复合物 Ⅰ 与 α-酮戊二酸脱氢酶活性明显减弱。多巴胺能神经元暴露于有关 PD 发病机制的事件（如 MPTP 和 $Fe^{2+}$）可导致线粒体功能障碍。AD 中受损脑部位可见细胞色素 c 氧化酶和 α-酮戊二酸脱氢酶的活性明显降低。有趣的是，AD 患者的非神经元细胞，包括血小板和结缔组织细胞等也出现线粒体功能障碍。当

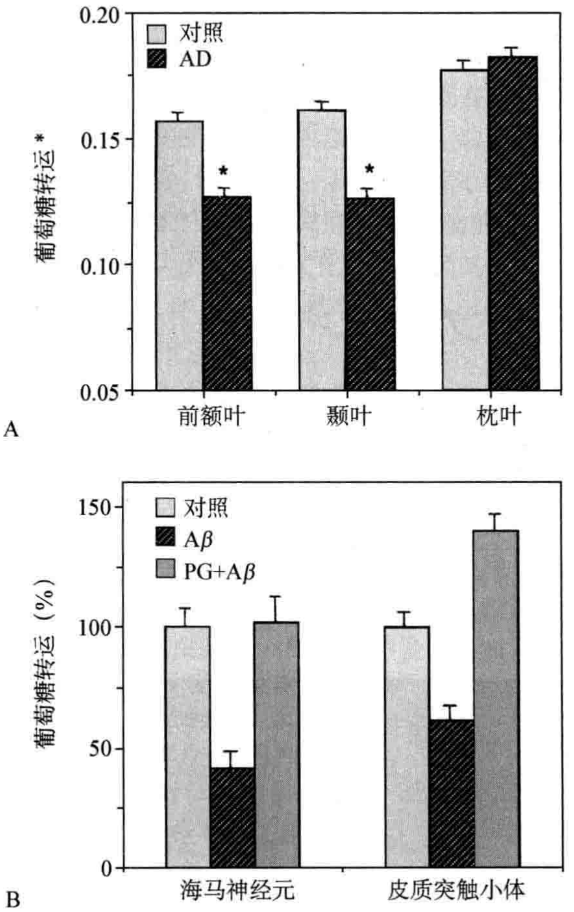



**图61-6　阿尔茨海默病中葡萄糖转运减少**

注：A. AD患者和年龄相匹配的对照组脑内不同部位的葡萄糖摄入水平用[[18]F]-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描定量检测。检测值是反应速率常数$K_1$，以ml/(g·min)为单位，反映葡萄糖从血-脑屏障至脑细胞的转运。*表示与对照组相应值比较$P \leqslant 0.05$；B. 胚胎大鼠的海马神经元或成熟大鼠的皮质突触小体先用载体或抗氧化剂棓酸丙酯（PG）预处理后，暴露于生理盐水（对照组）或Aβ 2h。接着定量检测葡萄糖转运，可见Aβ使葡萄糖转运减少，而PG抑制了Aβ的效应（A部分数据摘自Jagust et al. J Cereb Blood Flow Metab. 1991；11：323. B部分数据摘自Mark et al. J Neurosci. 1997；17：1046，and Keller et al. J Neurochem. 1997；69：273.）

AD患者的血小板线粒体植入培养的神经母细胞瘤细胞中时，氧化应激水平升高，提示AD脑内神经元线粒体的改变促进了氧化应激。AD（APP和早老素突变小鼠）、PD（α-突触核蛋白突变小鼠）、HD（亨廷顿因子突变小鼠）和卒中（大脑中动脉闭塞）的小鼠模型研究已证实神经元的线粒体变化。

## 四、衰老过程中的神经元离子稳态

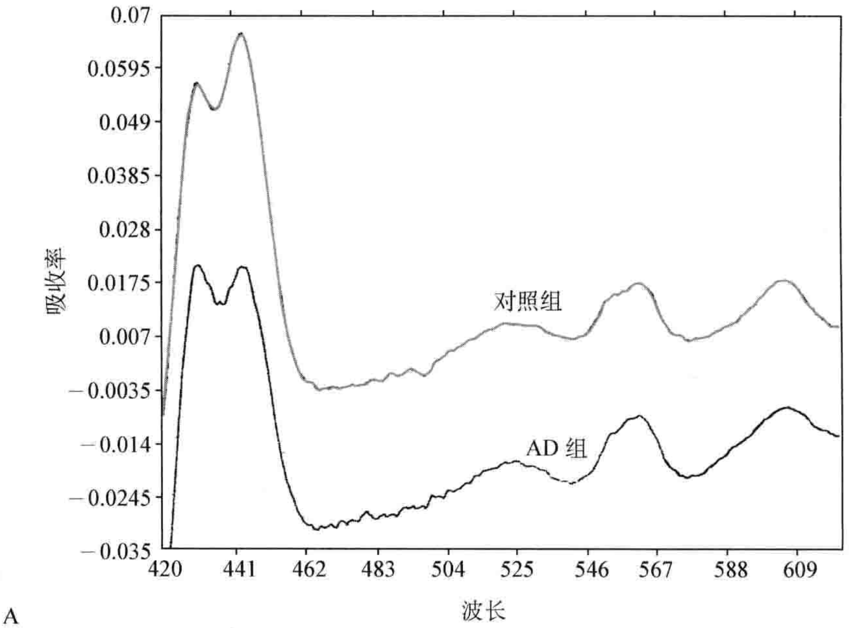
神经元兴奋性是神经元与其他细胞类型的不同点之一，是由一系列神经递质和离子通道调控。神经元表达电压依赖型钠通道以及多种类型、呈差异表达的钙和钾通道。后两者通道分布于不同的细胞器（例如钙通道中L型位于胞体，N型位于树突，T型位于突触前末端）。另外，神经元还有离子动力ATP酶。该酶在神经元兴奋后离子梯度的重建中发挥重要作用。啮齿类动物和一些人类的神经元电生理参数值随着衰老而大量地改变，包括脑神经的动作电位阈值提高，海马神经元的后超极化增加以及海马突触传递的长时程增强受损。而且，衰老过程中神经元抑制减弱。

在发育期和成年人神经系统中，钙离子在调控神经元生存及可塑性方面有着重要作用。在发育期神经系统中，钙介导神经递质和神经营养因子作用于神经突生长、突触生成和细胞存活；在成年人神经系统中，钙调控突触前末端神经递质的释放和与学习、记忆相关的突触后改变。衰老可导致血浆膜钙ATP酶活性以及钙结合蛋白水平降低，但能通过电压依赖型通道增加钙内流和钙依赖型蛋白酶活性。衰老和衰老相关神经变性疾病时，氧化应激水平升高和代谢性因素可破坏神经元内钙稳态（详见上文）。

## 五、衰老过程中神经递质的变化

通过对老年啮齿类动物及人类衰老相关神经变性疾病脑组织的分析，可以证明脑衰老过程中有一系列神经递质系统的变化。这些变化部分是因为神经变性所致，部分是因为发生了细胞损伤缺失。

1. *胆碱能系统*　乙酰胆碱在一些物种的大脑神经系统发挥了神经递质的作用，尤其是在基底前脑这一对新皮质及海马起广泛神经支配作用的区域作用更为突出。胆碱能神经元在人类及啮齿类动物的学习和记忆功能中发挥了关键性的作用。衰老可以影响到胆碱能信号途径中有关胆碱输送、乙酰胆碱合成、乙酰胆碱释放以及与M受体GPT结合蛋白结合等单一或多个方面。在患



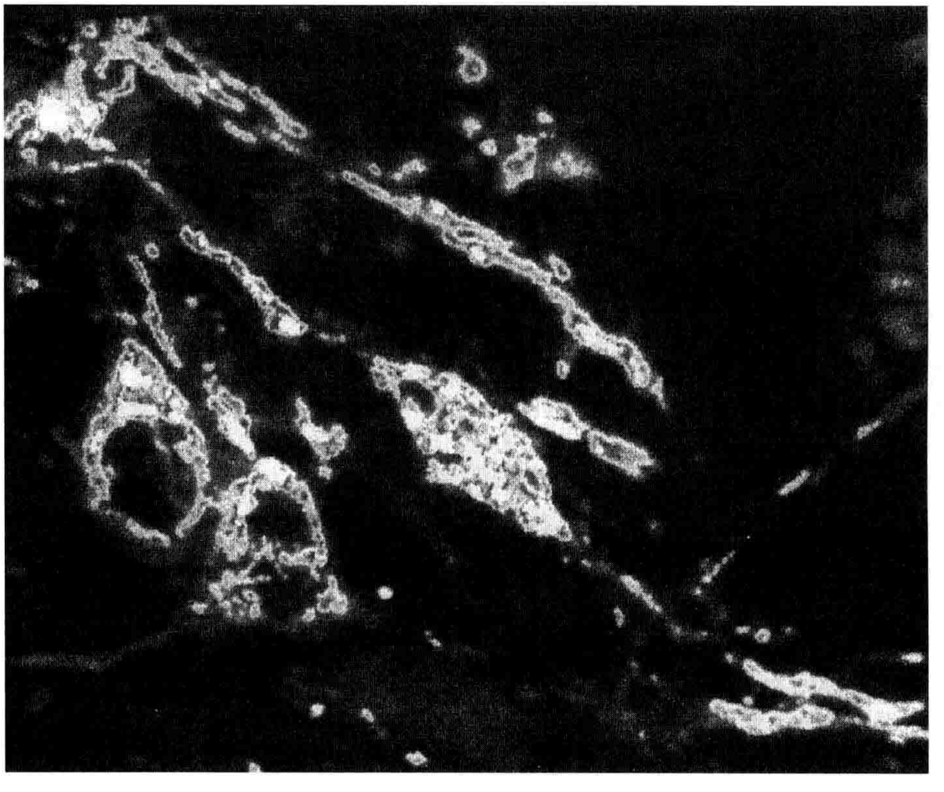



**图 61-7 神经变性疾病的线粒体功能障碍的证据**

注：A. 对照组和阿尔茨海默病(AD)患者脑内线粒体的还原-氧化差异光谱。该光谱显示了线粒体的电子传递功能水平。可见AD患者线粒体的细胞色素 b、$c_1$ 和 $aa_3$ 水平降低；B. 显示大鼠海马神经元中线粒体反应性氧水平的共聚焦激光扫描显微镜图(二氢若丹明 123 荧光)，该神经元已暴露于 β 淀粉样肽 4h。线粒体荧光高亮提示广泛性线粒体氧化应激(A 部分改编自 Parker et al. Neurology. 1994；44：1090. B 部分改编自 Mark et al. Brain Res. 1997；756：205. )

有AD的患者中可以发现，胆碱能受体信号途径严重缺失，而且其与正常衰老相关的胆碱能受体信号缺失有质上的不同。这主要表现在胆碱能受体激动药剂在皮质神经元激活GPT结合蛋白的能力明显下降（图61-8）。提高神经元外膜脂质过氧化水平能够修复胆碱能受体系统的缺损，例如Aβ、$Fe^{2+}$以及脂质过氧化产物4-羟基壬烯醛能够修复M受体与GTP结合蛋白Gq11的结合（图61-8）。

2. *多巴胺系统*　在大脑衰老的过程中可以看到突触前及突触后多巴胺神经递质的明显减少。衰老可致大脑纹状体的多巴胺及多巴胺转运蛋白水平明显降低，还会造成纹状体$D_2$一受体结合位点的减少，同样可以出现与胆碱能受体类似的现象，即影响多巴胺受体与GPT结合蛋白的结合。因氧自由基在AD发病中发挥了重要的作用，人们推测氧化过程可能在衰老相关的多巴胺系统功能缺损中发挥了重要作用，但还没有证据表明氧化应激能导致多巴胺系统功能上的变化。多巴胺系统的失常是导致衰老相关运动失控的主要原因，这也可以解释为什么老年人对多巴胺激动药会更容易出现锥体外系反应。

3. *单胺能系统*　去甲肾上腺素和5-羟色胺是大脑中最主要的单胺类神经递质。去甲肾上腺素能神经元主要位于蓝斑，5-羟色胺能神经元主要位于中缝核，两种神经元都广泛突出并分布于大脑皮质。多种去甲肾受体的亚型能与对应的GTP结合蛋白结合，也有多种5-羟色胺受体亚型，一部分是结合GTP结合蛋白，一部分是结合受体门控式通道。在大脑衰老过程中，大脑部分区域的去甲肾水平会升高，大脑皮质中的$\alpha_2$肾上腺素能受体会降低，而大脑皮质、海马和纹状体中的5-羟色胺水平会降低。衰老可导致5-羟色胺的诱导释放及结合位点的减少，可以是导致抑郁等情感异常的原因。

4. *氨基酸递质系统*　在人体大脑中，谷氨酸是最主要的兴奋性神经递质。谷氨酸能激发离子通道型受体释放钙离子及钠离子，离子通道型谷氨酸受体的过度激活是导致许多诸如卒中、AD、PD和HD等衰老相关的神经元变性的原因。衰老时，变性神经元表达的离子通道型谷氨酸受体可引起该受体水平降低。没有神经坏死的情况

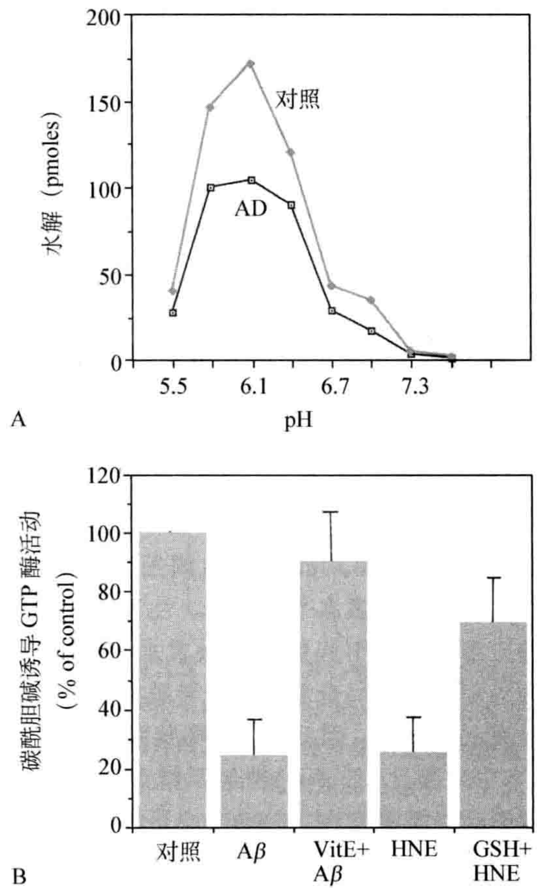



**图61-8　氧化应激与阿尔茨海默病对毒蕈碱类胆碱能信号传导的影响**

A. AD患者和年龄相匹配的对照组的大脑膜上由GTPγS与碳酰胆碱（毒蕈碱型乙酰胆碱受体激动药）诱导出的[$^3$H]-PI水解水平。可以看到AD患者脑膜上的配体诱导的PI水解水平降低；B. 在培养的大脑皮质神经元内，Aβ和膜脂质过氧化反应抑制了毒蕈碱类受体与GTP结合蛋白Gq11结合。大鼠皮质神经元暴露于载体（对照）、Aβ1、维生素E（VitE）＋Aβ、4-羟基壬烯醛（HNE）或谷胱甘肽乙酯（GSH）＋HNE中3～4h后被分离出脑膜，并定量检测碳酰胆碱诱导的GTP酶活性水平。Aβ和HNE抑制了毒蕈碱类受体与GTP结合蛋白结合，而抗氧化剂VitE和GSH可减弱该抑制反应（A部分改编自Jope et al. Neurobiol Aging. 1997；15：221. B部分数据摘自Kelly et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996；93：6753和Blanc EM et al. Amyloid β-peptide disrupts barrier and transport functions and induces apoptosis in vascular endothelial cells. J Neurochem. 1997；68：1870.）

下，谷氨酸神经递质功能异常在疾病及衰老相关的神经功能紊乱中的作用还不清楚。大脑中主要的抑制型神经递质是γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）。尽管大脑衰老可导致谷氨酸脱羧酶及GABA结合位点减少，但其对GABA能系统的具体影响还不甚清楚。有趣的是，在AD等神经变性疾病中缺乏GABA能中间神经元。

## 六、大脑衰老的神经内分泌改变

衰老可以导致神经内分泌系统发生多种变化。类固醇激素，尤其是糖皮质激素及雌激素在衰老及神经变性中的变化尤为明显。衰老进程中，外周糖皮质激素水平昼夜调控机制会发生变化，其平均水平会升高。此外，在AD患者中，下丘脑-垂体-肾上腺素能受体的调控会发生改变，血浆中糖皮质激素水平会上升。生理或病理状态下的应激反应会引起糖皮质激素水平的上升，会因为局部缺血和兴奋性中毒而导致海马神经元更容易受损或死亡，因此，糖皮质激素水平对急性（如卒中）、慢性（如AD）神经系统病变的预后有负面影响。雌激素在大脑衰老中可能起到了保护性作用，流行病学调查显示，绝经后雌激素替代治疗能降低AD的风险（图61-9），服用雌激素的老年女性在认知水平上表现较好。动物及细胞实验证明，17β-雌二醇能够保护神经元不会因缺血、AD引起的葡萄糖缺失、暴露于Aβ以及AD相关的早老素突变表达而致受损或被杀灭（图61-9）。

## 七、大脑衰老过程中免疫因子的变化

尽管血液中的循环淋巴细胞不能通过血-脑屏障至脑内神经元，而现在的研究显示，大脑中并不缺乏免疫反应。大脑中具有免疫效应的小胶质细胞能够对衰老及疾病所致的神经元变性发生反应。一些数据表明，衰老的进程中周围免疫系统的衰退可能导致脑内小胶质细胞的激活，进而诱发自身免疫现象。炎症过程参与了AD等衰老相关的神经变性过程，这表现在受影响部位的小胶质细胞的激活，与神经病理改变相关的局部细胞因子的增加以及补体的激活。此外，流行病学及临床研究的证据也证实，抗炎制剂能够抑制AD的发展。众多证据也说明，至少在部分神经变性病理过程中有慢性炎症反应的参与。

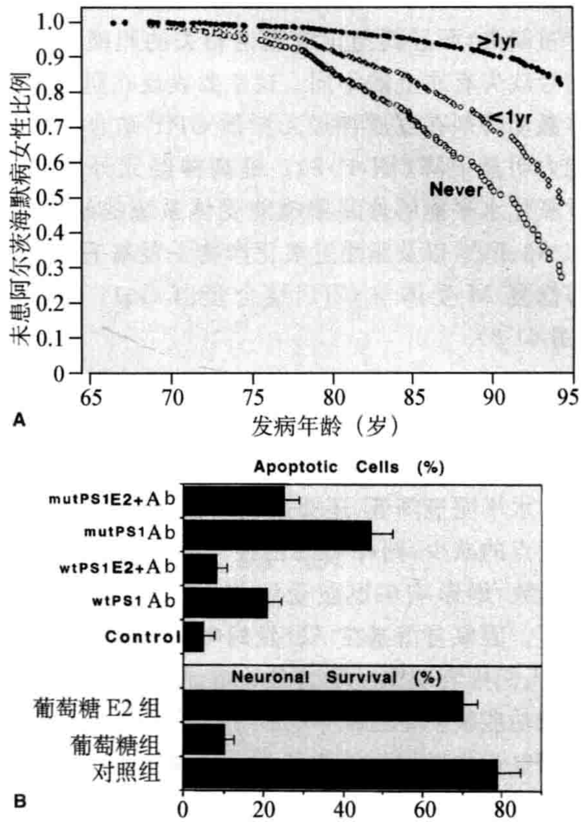



**图61-9 雌激素保护女性对抗阿尔茨海默病，并保护培养基神经元对抗与阿尔茨海默病相关联的基因和环境因素**

A. 图表显示绝经后女性未患阿尔茨海默病的比例。这些绝经后女性分成三个研究小组，分别接受雌激素替代疗法1年以上、小于1年及从未接受此疗法；B. 下图显示培养基中葡萄糖缺少24h的大鼠海马神经元的数据，包括有或未予17β-雌二醇（E2）；对照组则未停止供给葡萄糖。定量检测神经元存活的比例，结果显示17β-雌二醇可有效阻止神经元死亡。上图显示过度表达野生型早老素-1（wtPS1）或变异型早老素-1（mutPS1）的PC12细胞，其中一部分仅暴露于Aβ，另一部分同时暴露于Aβ和17β-雌二醇。对照组则不暴露于Aβ。定量检测凋亡后死亡的细胞比例，结果显示表达mutPS1的细胞凋亡增多，而17β-雌二醇可有效阻止凋亡（A部分改编自 Tang et al. Lancet. 1996；348：429. B部分改编自 Goodman et al. J Neurochem. 1996；66：1836.）

## 八、大脑衰老的神经营养因子

1. 神经营养因子对抗衰老和疾病相关的神经退行性变　神经系统细胞产生多种蛋白，促进

神经存活和生长，并保护神经元对抗损害和死亡。这些神经营养因子包括神经生长因子、成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor，bFGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor，BDNF)和胰岛素样生长因子。神经营养因子引人瞩目，因为其能保护神经对抗与衰老引起的神经变性发病机制相关的各种损害。例如，bFGF能保护海马和皮质神经元对抗代谢、氧化和兴奋性毒素引起的损害，并且能显著减轻啮齿动物休克模型中的脑损害。而且，已经证实，一种或多种神经营养因子能保护特殊的神经元群对抗神经变性紊乱特异性的损害。因此，BDNF保护多巴胺能神经元对抗MPTP毒性(PD模型)，而bFGF和sAPP(β-淀粉样蛋白前体蛋白的分泌功能域)保护海马神经元对抗Aβ毒性(AD模型)。有两种普遍的机制解释为何神经营养因子能阻止神经变性，即他们能增加细胞对氧化应激的抵抗力并稳定细胞内钙离子平衡。神经营养因子的这些作用主要是其诱导抗氧化酶(如超氧物歧化酶和谷胱甘肽过氧化酶)和钙离子调节蛋白(如钙结合蛋白)等表达的结果。除了保存现有神经元以外，神经营养因子能刺激所谓干细胞生成新的神经元。这些神经干细胞能替换丢失的或受损的神经元，因此，神经元干细胞有治疗神经变性的潜在功效而受到相当的重视。

2.*"使用或丢失它"* 神经营养因子的一个有趣特点是，他们能在神经回路活化中表达增高。体内外实验显示，这些活化依赖性营养因子产物在促进神经元存活和神经突外长中起主要作用。让大鼠在"高智力"环境下饲养，导致海马和大脑皮质某些区域的突触数量增加并呈树枝状扩展。而且，流行病学资料提示，人们保持头脑活跃能减少他们年老后发展为AD的风险。我们总结资料，提示神经营养因子能保护脑神经元对抗脑衰老和神经变性引起的损害(氧化应激、代谢和兴奋性毒素的损害)，这些发现提出一个大脑老化中"使用或丢失它"的命题，其中，大脑活动诱导神经营养因子的表达，继而促进神经元的生长和可塑性(图61-10)。

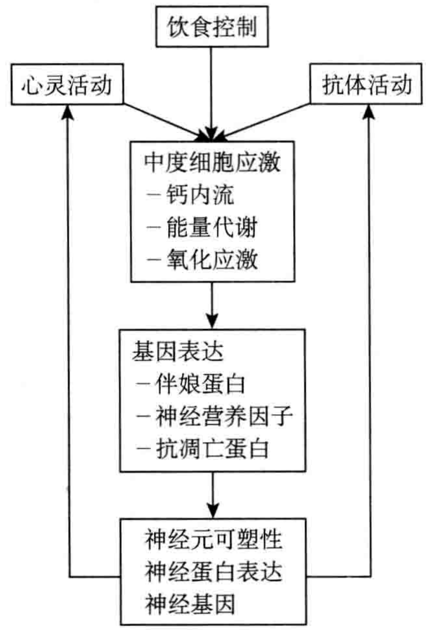



**图61-10 通过饮食控制和身心锻炼促进脑衰老健康的机制。饮食控制以及身心锻炼引起的神经元回路兴奋可使神经元因能量获得减少、钙内流和氧化应激而产生的应激反应变得轻微。神经元该应激反应是通过上调编码促使神经元可塑性和生存的蛋白质的基因表达，这些蛋白质包括神经营养因子、热休克蛋白和抗凋亡蛋白。促进突触可塑性、细胞存活和神经再生的改变可增强神经元对于衰老相关疾病的抵抗力**

## 九、脑衰老和神经变性疾病中的遗传因素

1.*长寿基因* 个体遗传两种载脂蛋白E等位基因，这些等位基因有3种亚型(E2、E3和E4)。E2等位基因与提高寿命、降低AD风险有关；这个"长寿基因"可能部分地通过减少脉管系统的动脉粥样硬化进展。另一个可能的长寿基因是一种血管紧张素转化酶的亚型，虽然其与衰老相关的机制还不清楚。最后，这些主要的多基因组织相容系统可能对生命周期有影响，并且有维持免疫系统功能的作用。

2.*疾病相关性基因* 目前，研究者在探寻AD中发挥作用的遗传因子方面已经取得相当大的进步。已经找出3种不同的基因，基因突变时导致早发的常染色体显性家族性AD(图61-11)。发生在染色体21上APP基因的突变紧临Aβ序列。在培养细胞或转基因小鼠中，突变APP基因的表达导致Aβ产物的增加和sAPPα的减少。

Aβ的增加可促进斑块的形成并与神经毒性相关。sAPPα水平的降低，在APP突变引起的神经变性过程中发挥重要作用，因为sAPPα正常可促进神经存活和可塑性，并保护神经元对抗兴奋性毒素和氧化损害。另外两种与早发性家族性AD发病有关的基因成为早老素1(PS-1)和早老素2(PS-2)。PS-1基因位于染色体14而PS-2基因位于染色体1。PS-1和PS-2是位于整个脑组织神经元内质网的结合膜蛋白。表达PS-1突变的培养细胞和转基因鼠研究表明，突变可增加产物，并增加对代谢和氧化损害引起的神经元死亡的敏感性。早老素突变的致病作用可能是由于其干扰内质网钙离子的调节。

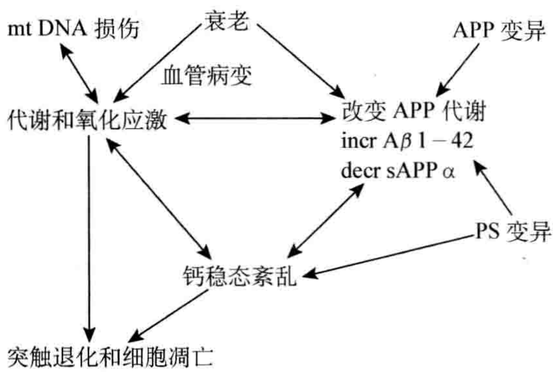



**图61-11 以阿尔茨海默病为例的神经变性疾病的发病机制中，衰老和基因相互影响。衰老过程与细胞氧化应激和代谢障碍增加有关。代谢因素和氧化应激可破坏神经元的钙稳态，并促使兴奋毒性突触退变和凋亡细胞的死亡。β-淀粉样蛋白前体(APP)和早老素(PS)的突变可改变APP蛋白水解过程，引起β淀粉样肽(Aβ1-42)生成增加和sAPPα生成减少。这些突变可破坏钙稳态，且增加衰老相关氧化应激。血管病变可导致神经元能量获得减少，而氧化应激增加(数据摘自 Mattson Mol Cell Biol. 2000;1:120.)**

一些PD病例有遗传性和早期发病的特点。一些不同基因的突变可导致遗传性PD，包括α-突触核蛋白(PARK1)、LRRK(PARK8，富含亮氨酸的重复激酶2)和UCHL1(PARK5，泛素C-端水解酶L1)、Parkin(PARK2)、DJ-1(PARK7)和PINK1(PARK6，PTEN诱导激酶1)。编码线粒体丝氨酸蛋白酶HTRA2的基因突变也和PD有关。降解α-突触核蛋白的蛋白酶受损和线粒体功能失调是不同PD致病基因突变引起的主要结果。

多种遗传性神经元退行性变由特殊基因三核苷酸重复序列突变所致，其中最熟悉的疾病HD即是huntingtin基因多谷氨酰胺重复促进了尾核/壳核和大脑皮质的退变。其他包括脊髓延髓肌肉萎缩征、脆性X综合征、脊髓小脑共济失调1型和Machado-Joseph病。三核苷酸重复突变并不严格依从孟德尔遗传定律。由于他们的不稳定和连续的几代大小有变化，引起三核苷酸重复序列扩大所致的神经元退变机制尚未明确，但近年来的发现提示蛋白聚集和氧化应激有关。ALS是脊髓下运动神经元障碍，一定程度上也累及皮质运动神经元。退变引起了进行性瘫痪。小部分ALS由编码抗氧化酶Cu/Zn SOD基因突变所致，它改变了该酶的特性，产生了氢氧根自由基和过氧化硝酸盐。最后，多种易感基因被识别，其基因多态性或突变增加了衰老神经元发生变性的风险。例如遗传性E4等位基因或线粒体DNA编码细胞色素C氧化酶的突变增加了AD风险。

## 十、大脑衰老和神经变性疾病中的饮食因素

显然，饮食能影响衰老相关神经变性疾病的风险。特别是发现大量与心血管疾病、肿瘤、糖尿病等有关的饮食危险因素同样也是AD、PD和卒中等疾病的危险因子。

1. 热量摄入 已知的能延长啮齿动物和非人类灵长类动物寿命的唯一手段是减少卡路里的摄入，能使最大和平均寿命延长40%。进食过多能减少人类的平均寿命，虽然最大寿命是否能增加还有待确定。流行病资料提示个体在低卡路里摄入的情况下能降低AD、PD的风险。通过控制啮齿动物的饮食，延缓了其衰老的生化标志和学习、记忆和运动功能缺陷的出现。近来的研究显示，持续限制饮食使大鼠大脑神经元更能抵制实验大鼠AD、PD、HD和卒中模型的功能失调和死亡。其作用机制可能和刺激神经元修复和存活基因的表达有关。这些基因包括那些编码神经营养因子如BDNF和神经生长因子、蛋白伴随分子如HSP70和糖调节蛋白78。因此，控制饮食的益处

来自于毒物刺激作用机制，类似于锻炼身体对骨骼肌和血管的益处。

2. 叶酸（同型半胱氨酸） 人们很久以前就已知叶酸缺乏能引起神经系统的病变。叶酸摄入水平低可导致同型半胱氨酸水平提高，这种情况能增加心血管疾病和卒中的风险。同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢过程的产物，而叶酸通过再甲基化在消除同型半胱氨酸中起重要作用。流行病学资料显示同型半胱氨酸水平提高能增加 AD 和 PD 的风险。动物实验支持这种高同型半胱氨酸水平和神经退行性病变的因果关系。例如，APP 突变大鼠（AD 模型）和 PD 模型在缺乏叶酸饮食时更容易发生神经退变。通过增加同型半胱氨酸，叶酸缺乏抑制了 DNA 修复而促进受损 DNA 的堆积。在神经元，DNA 受损可促发凋亡，特别是在氧化或代谢应激条件下，如衰老发生过程一样。

3. 抗氧化剂 在正常衰老过程中神经元遭受了高度的氧化应激，在神经退行性病变时更是如此。因此，有理由认为饮食中的抗氧化剂能保护大脑的可能性。流行病学研究支持水果和蔬菜中的抗氧化剂对人体有保护作用，可免于卒中甚至 AD。AD、PD、HD、卒中和 ALS 等的动物模型研究均显示了抗氧化剂的保护作用。几种平常的饮食添加剂如维生素 E、肌酸和银杏叶等也有保护作用。但这些抗氧化剂对神经元的保护作用与控制饮食相比较还是较弱的。

4. 刺激性植物化学因子 流行病学研究提示，规律食用蔬菜和水果会降低发生神经退行性疾病的风险。神经变性疾病动物模型研究发现，一些植物化学品如萝卜硫素、姜黄素、白藜芦醇、大蒜素等能提高神经元的可塑性和存活率。这些植物化学品的功能不是直接的抗氧化剂，而是适当地刺激适应性应激反应以增加抗氧化酶、神经营养因子和其他对神经元有保护作用的蛋白产生。这些植物化学品对衰老相关神经元疾病可能的治疗作用尚在试验中。

## 十一、结 论

在衰老过程中发生的大脑结构改变是由老化过程中细胞代谢不良反应的代偿反应引起。有多种生化过程在衰老和神经变性疾病时使得神经元发生功能失调和死亡。在细胞和分子水平，这些变化包括氧化应激水平的升高、线粒体功能和能量代谢受损、神经元钙稳态的失调。神经变性疾病相关致病因子正在被识别，包括 AD 时 Aβ 的增加和 sAPPα 的减少、HD 及相关疾病时三核苷酸重复序列的扩大、PD 时多巴类和铁介导的自由基产生。类似于许多其他器官系统，血管发生的不利变化引起大脑细胞功能下降和组织损伤。一些神经变性疾病的病理过程也涉及小胶质细胞活化的慢性炎症。神经退行性病变的级联反应可能受到神经营养信号通路的对抗，以提升神经元的生存能力和适应性。那些通路可被大脑活动刺激，如高度智能活动的个体发生 AD 的风险降低。随着神经退行性病变基因因素和危险因子的识别，我们对该疾病的病理有了更深的了解。通过控制饮食和添加叶酸及植物化学品可明显地延缓大脑衰老。

## 参 考 文 献


[1] Bertoni-Freddari C, Fattorecti P, Paoloni R, Caselli U, Galeazzi L, Meier-Ruge W. Synaptic structural dynamics and aging. Gerontology.1996;42:170-180.

[2] Blanc EM, Toborek M, Mark RJ, Hennig B, Manson MP. Amyloid β-pepride induces cell monolayer albumin permeability, impairs glucose transport, and induces apoprosis in vascular endothelial cells. J Neurochem.1997;68:1870-1881.

[3] Blass JP. Metabolic alterations common to neural and non-neural cells in Alzheimer's disease. Hippocarnpus.1993;3:45-53.

[4] BowlingAC, Beal MF. Bioenergeric and oxidarive stress in neurodegenerative diseases. Life Sci. 1995; 56:1151-1171.

[5] Dai Q, Borensrein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. Arn j Med 2006;119:751-759.

[6] de Ia Torre JC. Cerebromicrovascular pathology in Alzheimer's disease compared to normal aging. Gerontology.1997;43:26-43.

[7] Disterhoft JF, Moyer JR, Jr., Thompson LT. The

calcium rarionale in aging and AIzheimer's disease. Evidence from an animal model of normaI aging. Ann N YAcad Sci.1994;747:382-406.

[8] Dustman RE, Emmerson RY, Shearer DE. Life span changes in elearophysiological measures of inhibition. Brain Cogn.1996;30:109-126.

[9] Evans DA, Burbach JP, van Leeuwen FW. Somatic mutations in the brain: relationship to aging? Mutat Res.1995;338:173-182.

[10] Finch CE, Cohen DM. Aging, metabolism, and Alzheimer's disease: review and hypotheses. Exp Neztrol 1997;143:82-102.

[11] Jucker M, Ingram DK. Murine models of brain aging and age-related neurodegenerative diseases. Behazv Brain Res.1997;85:1-26.

[12] Kalaria RN, Harshbarger-Kelly M, Cohen DL, Premkumar DR. Molecular aspecrs of inflammatory and immune responses in Alzheimer's disease. NeurobioI Aging.1996;17:687-693.

[13] Landfield PW. Nathan Shock Memorial Lecture 1990. The role of glucocorticoids in brain aging and AIzheimer's disease: an integracive physiologicaI hypothesis.Exp Gerontol 1994;29:3-11.

[14] Markesbery WR. Oxidative stress hypochesis in Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med 1997;23:134-147.

[15] Martson MP. Apoptosis in neurodegeneracive disorders. Nat Rev Mol Cell Biol 2000;1:120-129.

[16] Mattson MP. Cellular actions of β-amyloid precursor prorein, and its soluble and fibrilIogenic derivatives. Pbysiol Rev.1997;77:1081-1132.

[17] Mattson MP, Cheng A. Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses.Trends Neurosci.2006;29:632-639.

[18] Martson MP, Duan W, Lee J, Guo Z. Suppression of brain aging and neurodegenerative disorders by dietary restriction and environmental enrichment: molecular mechanisms. Mech Aging Dev.2001;122:757-778.

[19] Mattson MP, Geddes JW, eds. The aging brain. Adv CellAging Gerontol 1997;2:1.

[20] McEwen BS, Gould E, Orchinik M, Weiland NG, Woolley CS. Oestrogens and the scructural and functionaI plascicity of neurons: impIications for memory, ageing and neurodegenerative processes. Ciba Found Symp.1995;191:52-66.

[21] Morrison JH, Hoff PR. Life and deach of neurons in the aging brain. Science.1997;278:412-419.

[22] Rao MS, Mattson MP. Srem cells and aging: expanding the possibilities. Mech Aging Dev. 2001;122:713-734.

[23] Riedel WJ, Jolles J. Cognition enhancers in age-reIated cognitive decline.Drugs Aging.1996;8:245-275.

[24] Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. Science.1996;273:59-63.

[25] Wisniewski T, Frangione B. Molecular biology of-brain aging and neurodegenerarive disorders. Acta Neurobiol Exp (Wars).1996;56:267-279.

[26] Zielasek J, Hartung HP. Molecular mechanisrus of microglial activation. Adv Neu-roimmunol 1996;6:191-122.

# 第62章　正常衰老与病理性衰老的认知功能变化

原著　Suzanne Craft, Brenna Cholerton, Mark Reger
译者　杨红旗　陈生弟



衰老与年龄无关，而与性情和健康有关。有的人生下来已经衰老，有的人永远也到不了那一步。

——泰恩·爱德华兹

人与其动脉一样老。

——托马斯·西德纳姆

人们认为，老龄化不可避免地带来认知能力的下降；现在这个观点正被针对我们社会迅速扩大的年龄最大的部分——60岁以上成年人的研究所质疑。尽管认知的某些方面确受衰老所影响，许多原来认为由于脑老化所致的不可避免的认知功能变化，可能来自于与衰老相关的医疗状况所带来越来越多的对脑功能的损伤。对给予适当的干预可能稳定或甚至逆转的认知变化，以及与神经变性疾病或其他神经系统疾病所致的认知变化进行鉴别是一项重要的任务。本章节的主要目的就是描述在正常衰老和与常见增龄相关的疾病条件下各种认知能力的变化。

## 一、正常衰老对认知功能的影响

1. *一般智力功能*　智力的评估通常通过对言语和行为测试的评分来进行。对衰老的研究一致显示，随着年龄的增长，言语能力的测试评分基本保持稳定；相反，非言语的创造性思维和解决新问题能力的测试评分则随着年龄增长而下降。随着年龄的老化，人的固定能力（通过经验获取信息和技术）基本保持完好，而流体智力，即需要灵活分析和解决问题的能力下降。许多横向和纵向的研究设计已经证实了上述规律。我们回顾一下正常衰老对特殊认知功能的影响（表62-1）。

表62-1　正常衰老对认知功能的影响

| | 保存的认知功能 | 下降的认知功能 |
|---|---|---|
| 一般智力功能 | 固定，言语智力 | 流体，非言语智力，信息处理速度 |
| 注意力 | 持续注意，原始注意广度 | 分配性注意（可能） |
| 执行功能 | 现实世界执行功能 | 新的执行任务 |
| 记忆 | 远期，程序性记忆和语义回忆 | 学习回忆新信息 |
| 语言 | 语言理解，词汇和句法能力 | 自发找词，言语流利性 |
| 视空间技能 | 构建，简单复制 | 心理旋转，复杂复制，心理组合 |
| 精神运动功能 | | 反应时间 |

2. *注意力*　注意力指聚焦一条或多条信息（视觉或听觉）足够长的时间提取并有意义地利用数据的能力。注意力需要简单和复杂的立即处理并为工作记忆和其他认知功能提供基础。持续注意或警觉，需要专注一种信息并持续一段时间。除了控制反应时间和感觉变化之外，持续注意和

保持警觉的策略并未随着年龄增长而显著改变。分配性注意，即同时集中精力于多条信息的能力可能会随着年龄增长而下降，尽管这方面的研究结果不尽一致。一些分配性注意力的下降可能与注意力分散（不能屏蔽无关或者强度高的刺激）、有效策略利用的减少和处理信息的速度降低有关。尽管注意力的显著受损不是正常衰老的典型表现，对于有此表现的个体进行全面的体格检查和生理心理评估是十分必要的。注意力能被知觉性和感觉性变化、疾病、慢性疼痛、治疗和一些心理功能紊乱（尤其焦虑和抑郁）所影响，而这在老年人群体中是非常普遍的。由于有效的注意对几乎所有的认知功能是必需的，所以如果发现注意力受损的原因，进行及时处理和治疗是非常重要的。

3. 执行功能 执行功能包括控制行为、做出有意义的推理和适当的判断、计划并完成任务、同时处理多条信息（工作记忆）、完成复杂连续动作、解决简单和复杂问题的能力。随着年龄的增长，执行功能的神经心理学测试评分轻微下降。一些现代理论指出，工作记忆和执行功能的受损可能是与增龄相关的认知功能变化的基础。需要反应抑制的神经系统的识别测试如威斯康星卡片试验、斯特鲁色词测验、布朗一皮特森错误选择试验等会受到影响。

另一方面，许多人认为，执行任务完成的缺陷起码部分在本质上是认知处理速度而不是执行功能的下降。应当指出，随着衰老出现的执行系统的变化与卒中、长期大量饮酒、头外伤和一些神经变性疾病所引起的执行不能综合征比较要轻得多。实际上，现实世界需要计划和执行多项任务的执行功能对健康老年人似乎影响甚少。因此，除了对执行功能的神经心理学进行检测外，评估其实际能力是很重要的。

4. 记忆 记忆的变化可能是老年人关于认知方面最常见的主诉。患者常想知道他们的主观感受是否是正常年龄相关的变化或者是病理性的变化。对于有阿尔茨海默病或者其他痴呆家族史的患者，即便轻微的记忆损害也会引起明显的焦虑。回答此类问题的困难之一在于记忆过程的复杂性。当学习新信息（陈述性记忆）、回忆早期生活事件（远期记忆）、回忆一般知识（语义记忆）、记住执行任务如骑自行车（程序性记忆）时，会形成各种不同形式的记忆。此外，某些情况会导致形式特异性缺陷，不同程度地影响言语或者视觉记忆。

许多模型描述了涉及形成和回忆记忆的不同阶段和过程。一个例子就是模态模型，用感觉性记忆、短时（工作）记忆和长时记忆描述记忆的过程。首先，当一个患者感知并注意一个特定的刺激时，许多信息被瞬时存储在感觉性记忆。这些信息进行重新加工和处理后存储在短时记忆或工作记忆。尽管许多因素决定了何种信息存储在长时记忆，但足够的反复预习对于成功的转移是必要的。这就清楚了当一个患者抱怨记忆变化时，需要处理额外的信息来弄清这个问题。

尽管一些老年人同年轻人相比仍然保持记忆功能，但随着时间的变化，健康成年人确实在记忆的某些方面显示一些变化。比如，对一大组健康、非痴呆的老年受试者随访 7 年，随着时间的推移，一般记忆因素显示有明显的下降。其他的研究试图揭示随着正常的老化哪些记忆方面发生了变化。一般来讲，与年轻人相比，没有明显疾病的老年人学习新知识的能力下降。当给他们反复学习新知识的机会时，他们显示出较慢的学习曲线和所学总量的下降。

尽管健康老年人较年轻人延迟的信息保留稍少一点，但相对学习能力的减慢是不明显的。延迟记忆测试通常要求受试者在掌握信息 15～60min 后回忆信息内容。尽管随着年龄增长延迟回忆信息减少，但他们通常保留最初学习的相对稳定的一部分信息。对衰老的纵向研究显示，随着年龄增长，延迟记忆只有很少一部分受损，且主要是视觉记忆。同年轻人相比，一些老年人似乎很少利用认知策略来帮助提高记忆，这可能归因于在学习方式上的年代差异。但是，由于记忆策略（例如为了便于记忆，将蔬菜和织物分别归类）的利用可能减少了自由回忆测试观察到的年龄效应，但这种差异可能是显著的。

许多记忆进程似乎并不随着年龄老化发生改变。远期记忆，即回忆过去很远时候的事件仍然相对保持完整，感觉记忆也是如此。并且由于老年患者经常受疾病困扰从而影响体格锻炼，程序性记忆似乎不受老化的影响。最后，语义记忆，如词汇和对世界的一般知识大部分基本不受影响，除非到了生命的末期。

纵向研究显示，随着群体老化，认知功能表现

的差异性增加。总的说来，健康老化的研究提示在生命的晚期记忆的下降有统计学差异。但是，正常衰老者的记忆功能对于其独立生活的需求是足够的。

5. *语言*　语言能力整合了多层次的处理过程，随着年龄增长，一般的语言能力仍然基本保持。一些语言能力，尤其涉及语言输出功能，在老年人确实有所下降。同其他认知功能一样，许多潜在的外在因素如外伤、疾病和感觉破坏能够导致严重的语言功能障碍。

(1)语言理解：语言理解包括识别语言的简单和复杂规则并将视觉和听觉信息整合到一个有意义的概念中，语言理解一般很少与年龄相关损害有关。认识基本词语结构和词意经常用“语句决定”任务测试(迅速将字母排在一起并问受试者它是否为一个单词)和简单词读任务来检测。一些研究提示，这些任务的执行与年龄呈负相关，一般认为这些变化是由于反应时间和处理速度减慢而非理解词语结构和意义的能力下降所致。另外，有一些征象提示语句处理的水平随年龄有一定变化，因此抛开其他的影响因素如词的长度，老年人比年轻人更加依赖对词的识别。尽管听力丧失可能损害听觉理解力，语言的音韵理解并未随年龄增长发生显著的变化。总之，一般认为语言理解在一生中基本保持相对完整。

(2)语言产生：观察老年人讲话，尽管有少量的重复，间歇时间长，用名词和其他模糊词增多，但基本句法能力没有随年龄增长发生大的变化。最近的一项纵向研究显示，在八十岁年龄组，言语语法复杂性下降。研究者认为，就句法才能而言，受试者的个体间差异性很大。

语义能力包括命名和检索长时储存信息的才能。在中年时期的词汇知识有一个稳定的增加，且这些知识在老年基本得到保持。老年患者经常抱怨的一种情况就是“话在嘴边”现象，即显著的找词困难。与命名困难经常伴随痴呆不同，这种变化似乎主要是由于检索而非储存信息困难，因此一旦给以提示即有明显的提升。言语流利性，一个能自发产生属于一个单独语音语义类别的词的能力，也会随年龄增长有一定的变化。多项研究支持语义流利性下降(“命名所有的动物”)而语音流利性(“说出尽量多以 F 开头的所有单词”)保持稳定。就类别而言，语义流利测试显示年轻人较老年人更能说出多的词汇并能更频繁地转换类别；语音流利测试显示老年受试者能产生同样多的词汇，但是群簇更多。因此老年人似乎更加依赖结构词汇知识而不是词意。

6. *视空间技能*　视空间技能通常通过结构性任务来进行测试，即要求受试者画图或者安装物体。一般随着年龄增长，患者完成视空间任务的速度下降。但是，如上所述，一项研究一致性的结论就是，精神运动和认知速度减慢与正常衰老有关。控制处理速度和执行功能后，老年人对常用的韦氏积木试验的效应显著降低。类似地，对一个老年人群体 11 年的跟踪试验测试了平行四边形试验的完成速度和质量。同预期的一样，完成速度随年龄增长而下降，而完成质量实际上显著提高。这些研究提示速度的下降可能是在正常衰老过程中视空间技能下降的原因。

但是，正常衰老过程中视空间技能的变化并不能都用速度来解释。如果不限制完成时间，目标对象的心理旋转或者空间搭配、复杂几何图形的精确复制和物体的心理组合都随着年龄而恶化；并且当速度也被测试以后，一些研究显示了视空间任务的减慢与口头任务的不成比例。总之，由于速度在许多测试视空间功能的任务中起作用，许多研究可能夸大了正常衰老过程中视空间技能的下降。但是，尽管控制了速度，抽象的空间能力也可能下降。

7. *精神运动功能*　研究一致提示，与年龄相关的反应时间增加与认知处理速度的下降和外周运动技能的变化有关。与年龄相关的脑多巴胺活性降低和脑室旁白质病变可能与认知速度和基本运动功能的下降有关。因此，完成需要速度和对刺激的迅速反应的测试任务的能力可能会下降。如上所述，精神运动速度和反应时间的增加可能是年龄相关的神经认知测试(尤其需要感知速度、注意力和工作记忆等)变化的基础。此外，精神运动功能的变化可能与现实生活中的任务如驾驶的变化有关。因此，监测影响个体在完成日常生活活动中安全水平的体格变化的方式是重要的。

## 二、常见年龄相关疾病对认知功能的影响

以下章节我们回顾一下老年人的常见疾病对认知功能的影响，常见症状见表 62-2。

**表 62-2　常见年龄相关疾病对认知功能的影响**

| | 症状过程 | 增加痴呆的危险性? | 记忆力 | 注意力 | 执行功能 | 语言 | 视空间功能 | 精神运动功能 | 行为 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 心脏手术 | 术后立即出现，第一年显著提高，部分患者随后下降 | AD，VaD | 术后数年言语和视觉记忆缺陷 | 下降 | 多样 | 无显著变化 | 可致视觉构建和组织损害 | 反应时间减慢，总体变慢 | 术后抑郁常见 |
| 高血压 | 降压药改善症状 | AD，VaD | 部分患者言语和视觉回忆与识别能力下降 | 注意力和警戒性下降 | 工作记忆和其他执行功能下降 | 言语流利性下降 | 可致视觉构建和组织损害，多共病糖尿病 | 反应时间减慢，总体变慢 | 多样 |
| 糖尿病 | 胰岛素和胰岛素增敏剂改善 | AD，VaD，PD | 言语记忆损害，与编码新信息能力缺陷有关 | 复合注意力下降，简单注意力多样 | 抽象推理和概念形成缺陷 | 无显著变化 | 多样，多共病高血压 | 无显著变化 | 抑郁常见 |
| COPD | 氧疗改善 | AD，VaD | 言语和视觉记忆缺陷 | 注意力下降 | 抽象思考下降 | 无显著变化 | 无显著变化报道 | 反应时间减慢，总体变慢 | 抑郁常见 |
| 睡眠呼吸暂停 | CPAP 治疗改善 | 未知 | 言语和视觉记忆缺陷 | 注意力下降 | 总体执行功能下降，尤其是工作记忆 | 无显著变化 | 无显著变化 | 反应时间减慢，总体变慢 | 与睡眠紊乱有关的抑郁和易激惹 |
| 营养缺乏 | 补充营养改善，尽管持续低剂量维生素 $B_{12}$ | Wernicke-Korsakoff 综合征 | 回忆缺陷 | 注意力下降 | 抽象思维缺陷 | 无显著变化 | 高同型半胱氨酸患者非言语模式的抽象和组织能力下降 | 高同型半胱氨酸患者处理速度下降 | 多样 |
| 甲状腺功能减退 | 补充甲状腺素改善，尽管部分患者未回到基线 | AD | 回忆缺陷，识别完整 | 多样 | 多样 | 无显著变化 | 视空间功能下降 | 反应时间减慢，总体变慢 | 抑郁症 |

注：AD. 阿尔茨海默病；COPD. 慢性阻塞性肺疾病；PD. 帕金森病；VaD. 血管性痴呆；CPAP. 持续正压通气

1. 心血管病 心血管病除了增长卒中和血管性痴呆的危险性外，还通过多种机制损害认知功能。

据报道，约80%的冠状动脉旁路术(CABG)患者出现认知功能损害，随着年龄增长，出现此种并发症的危险增加。已经发现有术后患者立即出现了大范围的认知缺陷，如不能集中注意力，处理速度、记忆和视空间技能下降等。最初一些报道认为术后最初出现认知功能损害的患者其认知功能会在1年后保持稳定或者提高。但是最近的纵向研究提示，这些患者术后5年有较高的认知功能继续恶化的危险。如一项研究显示，42%的患者术后5年出现一项或以上的认知功能的显著损害，如视觉记忆、注意力和总的认知功能等。显然，冠状动脉旁路术后的认知状况与总体生活质量有关，现在的建议低估了心脏术后数年监测认知功能状态的重要性。

2. 高血压 即便没有继发性疾病或者器官损害，原发性高血压已经确定与认知损害有关，尤其在老年人。原发性高血压对认知的潜在影响包括精神状态下降、反应时间减慢、注意力和警觉性下降、执行功能受损、言语流利性下降和视觉组织能力下降。在一些高血压患者，记忆功能包括空间回忆、言语回忆和词语识别能力也可能受损。另外，在老年人，高血压的继发性影响可增加认知能力下降的危险。例如，未加控制的高血压可增加皮质下白质损害，后者影响脑血流和能量物质的转运。高血压对皮质下白质的损害达到何种程度才引起明显的认知损害现在还存在争议，最近的研究提示高血压是痴呆的一个重要危险因素，且治疗高血压能降低这种危险性。中年高血压增加老年时期认知功能下降的可能性。有趣的是，在阿尔茨海默病前驱期血压经常下降。老年人的低血压能够影响脑功能，原因是在于低灌注。在长期高血压的老年人，血压的陡然下降能与慢性上调的脑血管阻力相互作用，从而导致脑的灌注降低。因此，详细的血压监测和逐步滴定的药物治疗是非常重要的。现在的另一个兴趣点就是是否不同的治疗高血压方法会对认知功能产生特殊的保护作用。最近的一项流行病学调查显示了较低的痴呆危险性和保钾利尿药应用的相关性。但是目前还没有大样本的随机对照试验能够明确回答这个问题。

3. 营养不良 由于饮食条件差和吸收不良综合征，老年人有相当高的发生营养不良的危险性。这个领域的许多研究集中于B族维生素的缺乏。一项最近的荟萃分析认为叶酸缺乏可能与认知功能降低和阿尔茨海默病危险性增加有关，但是累积的证据却不支持维生素$B_6$和$B_{12}$。一些研究认为，补充营养可以提高营养缺乏患者的认知功能。

B族维生素在同型半胱氨酸代谢中起着重要作用，后者是脑血管和心血管疾病的独立危险因素。在阿尔茨海默病和血管性痴呆患者，已有血浆同型半胱氨酸增高的报道，最近的研究显示同型半胱氨酸水平与正常衰老过程中的认知功能有关。在高同型半胱氨酸血症患者，已有在精神状态、非言语模式的抽象、组织和处理速度测试降低的报道。假定血浆同型半胱氨酸和叶酸水平负相关，可以想象这些认知缺陷是由于叶酸水平低而非同型半胱氨酸高所致。但是最近的研究却提示，同型半胱氨酸增加认知损害的危险性独立于叶酸和其他血管危险因素之外。

4. 2型糖尿病 人们现在已经充分认识到，2型糖尿病在老年人中的普遍流行很大程度上归因于肥胖和缺乏锻炼。据估计，超过20%的65岁以上老年人受糖尿病折磨。糖尿病对人体各系统的损害已经很清楚。2型糖尿病对老年人认知功能的明确损害没有被广泛接受，但是越来越多的证据显示，与年龄匹配的健康成年人相比，这些病人有显著的注意力和言语记忆损害，且随着时间推移认知功能损害的速度增加。复合注意力受损最明显，包括不能处理多条信息或者面对多种刺激时不能处理信息。言语记忆缺陷影响编码新的言语信息的能力。这些损害的程度不同，从轻微的主观抱怨到影响日常活动，甚至影响患者坚持复杂治疗的能力。除了高血糖的潜在负面作用和葡萄糖毒性引起氧化损害外，糖尿病引起注意力和记忆力损害的机制涉及多方面，包括如上所述的血管因素。最近的研究提示，抛开高血糖，胰岛素抵抗可能对脑负责记忆力和注意力的结构有负面影响。这有趣的可能性对于糖尿病的治疗有蕴含意义，提示在治疗策略上，提高胰岛素敏感性优于提高胰岛素水平。糖尿病的成功治疗已显示提高了认知功能。最近的研究显示，由于糖尿病是多种神经变性疾病如阿尔茨海默病、血管性痴呆和帕金森病的危险因素，治疗尤其是预防糖尿

病的重要性被低估了。

5. 缺氧

(1)慢性阻塞性肺疾病:肺气肿和慢性支气管炎阻塞气流,导致低氧血症和高碳酸血症。尽管对特殊认知功能的影响广泛且弥散,在慢性阻塞性肺病患者经常合并认知功能障碍。对言语和视觉记忆、注意力、抽象能力、精神运动速度、信息处理速度和智商的损害都有报道。这些认知功能的变化可能是由于低氧血症导致的。动脉血氧气分压的下降与神经心理学损害相关,多数的研究提示氧疗能提高认知功能。抑郁症在慢性阻塞性肺病患者也很常见,必须作为认知损害的另外一个危险因素。

(2)阻塞性睡眠呼吸暂停:在老年群体中,阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)很常见。许多患者不知道这种情况,只有经过特殊问诊才汇报相关症状。OSA 患者认知损害表现出多种症状,一般包括注意力、集中能力、执行功能、言语和视觉学习和工作记忆。与无 OSA 的健康老年人相比,总体认知功能测试表现出差异。关于认知损害是否由缺氧和(或)嗜睡引起还存在争议,但是低氧血症的严重程度与认知功能相关,且持续的正压通气治疗使许多患者的认知功能提高。

6. 甲状腺功能减退症　甲状腺的许多问题导致甲状腺功能减退症或亢进症。甲状腺功能减退似乎与认知下降有关,包括视空间技能、精神运动速度和记忆。有证据显示,记忆损害与随意提取而不是即刻回忆或学习有关,因此可以在线索提示或者识别记忆测试中观察到较自由回忆测试好的表现。在甲状腺替代治疗患者,经常观察到认知功能的提升,尽管某些患者的技能没有回到基线。甲状腺功能亢进发作能导致持续几年的认知损害,症状包括注意力和认知功能缺陷以及记忆损害。甲亢痴呆较甲低引起者少见,症状也没有后者严重。亚急性甲状腺疾病引起认知损害的证据较模糊。在一大组痴呆人群中可见甲状腺激素异常。作为认知损害的一个可治疗的因素,甲状腺激素水平应该作为常规监测。

7. 抑郁症　抑郁症是老年群体中越来越常见的疾病,估计其患病率在 11%～30%。抑郁症的多种危险因素包括社会支持的缺乏、家庭成员和近亲的死亡、社会角色的转变以及体力受限等。抑郁症的症状包括内在动力缺乏、执行功能受损、认知减慢、注意力和集中能力下降。轻度的记忆损害类似痴呆的早期症状,甚至导致误诊和(或)缺乏适当的干预治疗。由于抑郁症是认知损害的一个可逆性原因,在对老年患者进行评估时对抑郁症和痴呆的鉴别诊断是至关重要的。影响两者鉴别的因素包括症状的临床过程、与重要事件和应激事件的关系、既往精神疾病的病史、测试时是否努力、主动和评估时的认知功能损害程度(表 62-3)。

**表 62-3　抑郁症和阿尔茨海默病的鉴别**

| | 抑郁症 | 阿尔茨海默病 |
|---|---|---|
| **症状病史** | | |
| 起病 | 明确,与特殊创伤和事件有关 | 隐袭起病 |
| 进展 | 迅速 | 缓慢 |
| 患者对症状的描述 | 详细 | 细节很少 |
| **精神心理症状/病史** | | |
| 抑郁性症状 | 情感,认知和植物性 | 认知,某些植物性 |
| 精神病史 | 一次或多次抑郁发作 | 可有或无抑郁病史 |
| **认知** | | |
| 测试的努力 | 很差 | 常努力 |
| **记忆** | | |
| 近期 | 线索提示/识别可提高回忆 | 受损,线索提示无提高 |
| 远期 | 可受损,可有记忆间隔 | 不受损,直到疾病晚期 |
| 程序性 | 可受损 | 不受损 |
| 注意力 | 受损 | 受损 |
| 语言 | 语义策略能帮助 | 不能利用语义策略 |

最近的研究显示，迟发的抑郁症是神经变性疾病如阿尔茨海默病和血管性痴呆的独立危险因素，甚至有人提出抑郁症实际上代表了进展性痴呆的临床前期。早期认知功能损害的患者，抑郁性症状可能代表了患者对自身认知损害现实的自我评价和(或)与神经内分泌状态的实际变化相一致。在缺乏情景因素易感性的情况下，迟发的情感障碍非常少见。在生命晚期，新发抑郁的患者皮质下血管缺血性变化很常见，这些患者常有血管危险因素如高血压、心血管疾病和糖尿病。在这种情况下，认知能力和独立功能状态需仔细评估，对抑郁症状进行深入定性分析非常有用。严重抑郁障碍与情感、认知和自主神经症状有关，抑郁症状在早期痴呆患者多表现为认知和动机症状(不能集中，内在动力缺乏)，而相对缺乏中枢情感障碍。为排除进行性认知功能下降，对抑郁的老年患者进行持续的认知状态监测是非常必要的。

8. *治疗药物*　许多治疗药物有引起细微的认知功能变化和总体精神状态改变的可能性，尤其在老年人。已知能引起认知功能负面改变的药物包括阿片和阿片类镇痛药、苯二氮䓬类、抗惊厥药、抗精神病和抗抑郁药物、抗帕金森病药物、中枢神经兴奋药、抗组胺药和抗充血药物以及一些特定的心血管药物。许多其他药物，尤其是能迅速通过血-脑屏障的，可在特定的个体引起认知障碍。另外，药物相互作用在老年人能引起比在年轻人更严重的生理和认知损害，且药物的不良反应更容易发生在老年群体。因此，如果正在进行治疗的老年患者出现认知状态的变化，必须进行仔细评估。

实际上，现在的治疗药物能够提高老年患者的认知功能并阻止认知功能的恶化。在阿尔茨海默病患者，胆碱酯酶抑制药多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏和他克林在一部分阿尔茨海默病患者中都已显示出能稳定甚至提高总体的认知功能水平。正在健康老年人和痴呆患者进行评价的有潜在降低认知损害危险性的药物包括他汀类药物、非甾体类抗炎药、抗氧化剂、补充维生素和雌激素替代治疗。

9. *谵妄*　老年人发生谵妄的危险性较高，尤其在手术后、更换药物或者发生药物反应时。谵妄是一个可逆性的过程，其起病迅速，有显著的定向障碍、觉醒度下降、对环境的感知下降和注意力下降等特点，能够使其与大多的神经变性疾病鉴别。由于近期记忆受损，意识状态的改变是谵妄的主要指示符；还可以出现幻觉、妄想和其他的思维过程改变。谵妄通常迅速缓解，但也可以持续数周。应当指出的是，术后出现谵妄可能是发生痴呆的预示。在给患者提供支持和非威胁性的条件时，应主要考虑如何发现并治疗潜在的病因。

## 三、神经变性疾病

以下章节回顾常见神经变性疾病相关的认知和行为异常(表62-4)。许多疾病的诊断几乎只依靠这些指标，由于适当的干预治疗能够延缓疾病的进展，因此早期发现这些疾病越来越重要。

**表62-4　各种痴呆早期认知功能的变化**

| | 起病症状 | 进展速度 | 记忆 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 近期 | 认知完整? | 远期完整? | 程序性完整? |
| AD | 隐袭 | 稳定，逐渐 | 陈述回忆显著受损 | 否 | 是 | 是 |
| VaD | 隐袭或急性 | 阶梯式或逐渐 | 可能有缺陷 | 是 | 是 | 是 |
| FTD | 隐袭 | 稳定，迅速 | 相对保留 | 是 | 是 | 是 |
| PPA | 隐袭 | 稳定或多样 | 回忆相对保留，言语记忆差 | 是 | 是 | 是 |
| PD | 隐袭 | 多样 | 可能有缺陷 | 是 | 是 | 否，可能损害 |
| DLB | 隐袭 | 稳定，渐进 | 轻度损害，较AD轻 | 多样 | 是 | 是 |
| PSP | 隐袭 | 稳定，渐进 | 轻度损害，较AD轻 | 多样 | 是 | 是 |

（续 表）

| | 起病症状 | 进展速度 | 记忆 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 近期 | 认知完整？ | 远期完整？ | 程序性完整？ |
| 持续性酒精痴呆 | 大量饮酒后缺陷持续 | 随时间恶化 | 仅回忆受损 | 多样 | 是 | 是 |
| Wernicke-Korsakoff综合征 | 急性（初期） | 稳定，渐进（慢性期） | 与其他缺陷相比，显著的陈述性回忆受损（语义记忆保存） | 否 | 否 | 多样 |
| 阮蛋白病 | 隐袭 | 稳定，渐进 | 无特异性 | 是 | 是 | 是 |
| NPH | 隐袭 | 多样，可逆 | 无特异 | 是 | 是 | 是 |
| HIV | 疾病晚期 | 多样 | 多样 | 多样 | 是 | 是 |
| 神经梅毒 | 最初感染后数年 | 多样，可逆 | 多样 | 多样 | 是 | 是 |

| 注意力 | 执行功能 | 语言 | 视空间功能 | 精神运动 | 行为 |
|---|---|---|---|---|---|
| 完整的初始广度，选择性和分配性注意力受损 | 工作记忆，反应抑制和解决问题能力轻度受损 | 语义组织能力显著受损，轻度命名不能 | 简单构建完整，复杂视觉推理损害 | 如果有，症状轻微 | 抑郁常见 |
| 完整的初始广度，选择性和分配性注意力受损 | 较AD重，相对言语记忆任务轻 | 言语流利性受损 | 相对保留，可被执行损害影响 | 缓慢，不连续的运动受损与责任血管有关 | 抑郁常见 |
| 完整的初始广度，选择性和分配性注意力受损 | 受损 | 言语流利性受损 | 相对保留，可被执行损害影响 | 可表现观念性失用 | 显著：淡漠，迟钝，去抑制，自知力丧失 |
| 保留 | 保留 | 非流利性PPA：命名性失语，发音不清，构音困难，理解力相对保留；流利性PPA：理解力受损，命名不能，完整的语速和节律 | 语义性痴呆，可有视觉性失认 | 非流利PPA：颊面失用 | 很少 |
| 完整初始注意广度，选择性和分配性注意力受损 | 计划受损 | 言语流利受损，讲话机械性受损 | 可受损 | 静止性震颤，运动迟缓，强直，姿势不稳，缓慢移动 | 抑郁常见，可有幻觉，但较DLB少见 |

(续 表)

| 注意力 | 执行功能 | 语言 | 视空间功能 | 精神运动 | 行为 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 注意力显著波动 | 多样 | 多样,流利性可受损, | 构建、复制视空间计划和解决问题能力受损 | 可表现为帕金森综合征症状 | 幻觉,妄想,抑郁 |
| 选择性和分配性注意力受损 | 受损 | 言语流利性受损 | 可受损 | 垂直凝视麻痹,姿势不稳 | 淡漠,去抑制 |
| 持续注意受损 | 抽象、灵活性、持续动作、虚构、判断受损,照顾自身能力受损 | 保留 | 视觉扫描,视空间组织受损 | 可表现为小脑性震颤,步态受损 | 淡漠,抑郁 |
| 所有注意功能受损 | 同持续性酒精痴呆类似 | 保留 | 视觉扫描,视空间组织受损 | 步态受损,反射异常,其他运动异常 | 人格变化显著,不适当行为 |
| 无特异 | 解决问题能力下降 | 一般保留 | 一般完整 | 可表现为反射和协调受损 | 淡漠,情感不稳定,睡眠和食欲丧失 |
| 初始注意力受损 | 无特异性执行功能受损 | 一般保留 | 一般完整 | 宽基底步态和其他异常,尿失禁 | 可表现为意识模糊 |
| 无特异 | 无特异性执行功能受损 | 一般保留 | 一般完整 | 一般完整 | 抑郁常见 |
| 多样 | 多样 | 一般保留 | 一般完整 | 可有共济失调 | 幻觉,妄想,人格变化,情绪不稳 |

1. 阿尔茨海默病　阿尔茨海默病(AD)是导致明显的进行性认知和功能损害最常见的原发性神经变性疾病。由于该病的确诊依赖患者死后的病理学检查,通过详细的临床评估可以诊断"probable AD"。最为大家所接受的诊断"probable AD"的标准是美国国立神经病学、语言障碍和卒中一老年性痴呆和相关疾病学会工作小组(NINCDS－ADRDA)诊断标准,包括以下内容:临床检查有痴呆,并且通过神经心理学检查确诊;两项或以上认知功能缺损;记忆力进行性恶化;除外其他系统性疾病和精神疾病包括谵妄所致的记忆障碍。最近的争论围绕着单纯排除性诊断的价

值，因此，脑脊液标记物(β淀粉样蛋白或者 tau 蛋白升高)、脑影像的结构和功能性变化以及遗传因素具有潜在诊断工具的作用而受到密切的关注。如果没有这些工具，现行常规的诊断标准被认为是合理准确的，尤其是给患者做一个全面的评估包括完整的体检、心理社会史、医学评价和神经认知测验。

(1)病史：完整的体检和心理社会史是痴呆评价至关重要的组成部分。病史的获得应通过患者本人或者可靠的知情者，尤其是和患者有规律的接触或者有足够的时间来观察患者的日常活动功能的人。在 AD 的早期阶段，患者一般不会表现出基本的自我照顾缺陷，但是许多复杂的日常任务例如驾驶、理财、购物和其他的活动则会受到影响。隐袭起病和逐渐进展的认知损害特点是 AD 的标志，因此必须获得关于症状起始和进展的本质和时间进程的病史。为了排除能引起患者的认知障碍或者功能的其他疾病，必须详细评价现病史、主要既往史和药物治疗情况。

(2)内科检查：内科检查的重要目的是为了排除能引起患者产生认知功能损害的其他疾病。了解痴呆潜在可逆的病因，如未控制的肝肾疾病、药物的不良反应和谵妄等是非常关键的。实验室血液检查能帮助排除系统性疾病或者器官功能障碍。结构性脑影像能评价主要的脑部损害如脑血管病、肿瘤、正常颅压性脑积水和其他神经系统疾病；功能性脑影像可根据活动模式划分痴呆类型。

(3)神经心理学评估：对认知功能进行神经心理学评估不但能够为认知损害提供证据，还有助于对痴呆进行分型。由于 AD 患者病情进展速度的明显变异性，规律的神经心理学检查能为患者病情进展速度和剩余认知状况提供信息。神经心理学监测最大的价值之一可能在于其对早期认知损害的敏感性。尽管其对早期 AD 诊断的有用性还存在争议，现在普遍认为这样一个诊断可以让患者斟酌现在和将来的治疗，在仍然有能力时对卫生保健、财政和法律问题做出决定。在经典的神经心理学评估中，患者会被问及有关认知功能各方面的许多问题。将检测结果基于年龄同正常值和估计发病前的能力相比(基于教育和职业背景，检测结果随年龄保持稳定)。将检查结果进行模式分析，结合病史和内科检查做出可能的诊断。下面的章节讨论典型 AD 患者的认知损害模式。

①记忆。AD 的特点和最初的认知损害是顺行性遗忘，表现为学习新知识困难。信息编码、提取，尤其是新信息储存显著受损，认知缺陷表现为表述性记忆障碍。患者会表现为新近情景回忆受损，患者或者患者的照料者经常诉说乱放东西，忘记最近的事情和谈话，经常重复问题或语句。与情景记忆受损和学习新知识受损不同，程序性记忆很少受损，远期记忆相对完整，直到疾病的末期。

为了充分评价短期记忆丧失和建立检索受损的模式，神经心理学评价包括对即刻和延迟的言语和视觉回忆进行测试。弗氏简易精神状态检查量表(MMSE)和其他诊断筛选工具评价总的精神状态和定向力，但对评价记忆损害的综合理解是不够的。为了满意地评价一个人的真正记忆力，Zec 推荐应用认知需求高、超过初级记忆广度(例如故事回忆和列举包括至少十项的学习任务)并且具有一个识别成分的测试。在神经心理学检查中，与同年龄对照组相比，AD 患者的言语和视觉自由即刻和延迟回忆和识别显著受损，患者表现出更多的侵扰误差和重复。语义回忆经常是受损最明显的，因此言语回忆测试对早期记忆丧失是最敏感的。

②注意力和执行功能。注意力和集中能力的某些方面经常很早受损，最近的研究提示其可能实际上是 AD 最早受损的能力之一。AD 患者具有相对完整的简单注意力(初级记忆广度)，而选择性和分配性注意力测试受损，尤其在任务需求增加时。这种表现模式强烈支持在疾病的早期工作记忆受损(同时注意处理对多条信息反应的能力)。

除了在复合注意力和工作记忆测试上的问题以外，患者容易在反应抑制上表现轻度损害，在神经心理学测试上表现为侵扰误差和持续性反应。患者经常在抽象推理、解决问题能力和做出决定方面出现异常。在评价做决定和抽象能力时，患者被问及一句谚语的含义(如牛不喝水莫强求)，并给一个特定的场景，要求患者必须做出适当的决定(如果你在一个拥挤的购物中心看到烟和火你会怎么做?)。对这些问题，即使患者在 AD 的早期阶段也会做出不正确或者不恰当的反应。

③语言。语义处理被认为是AD最主要的语言损害，在诊断AD时约50%以上的患者受累。找词困难在AD患者和健康老龄人均有报道，但AD患者更明显，且更容易产生数量明显增多的语义混乱和语言冗长。患者经常出现命名任务缺陷，但与健康老龄人不同，这种缺陷不能被线索提示改善。与语义处理不同，句法处理在轻度AD不受损害。如早期AD患者甚至在处理复杂的句子时几乎与健康对照者相同，通常复述和流利演讲能力也不受损。在评价语义和句法处理时，言语流利测试非常有用。在AD患者，语义或者类别流利(如"告诉我尽可能多的动物")的损害常同句法或者语音流利("说出以——开头的尽可能多的单词")不成比例。由于信息处理和工作记忆下降能够影响AD患者对特定句法处理任务的反应，且理解力随疾病进展而缓慢下降，对以非流利失语和理解力损害作为首发症状的患者，应详细评估以排除其他疾病的可能性。

④视空间技能。视空间技能的缺失在AD患者中很常见，尽管一般晚于记忆和语言功能的缺失。患者会在熟悉的地方(如杂货店)或者驾驶时迷路。最终，定向障碍会导致患者在自己的家里迷失并出现徘徊行为。早期的损害更容易影响解决视空间问题的能力。常用的神经心理学测试将简单的构造和复制(早期常不受损)与复杂的视觉推理相比较。在疾病早期，结构性失用的出现提示脑的视觉处理中枢更大范围的病变，这与症状进展很快有关。通常更加复杂的画图任务如三维图画复制，是AD最常见的视空间损害更加精确的检测。

⑤运动功能。尽管运动功能障碍尚未被认为是AD经典的确定症状，最近的研究提示AD患者可在疾病的初期阶段表现出步态、运动速度和总体活动水平的损害。且许多证据支持AD和路易体痴呆更多的重叠，这些患者更容易出现运动变化如震颤和步态异常。重要的是，已有服用胆碱酯酶抑制药的患者出现步态异常的报道，在开具这类药物的处方时应仔细对这个方面进行监测。

在没有足够的外部诱因和概念化能力受损的情况下，AD患者也可对具体的反应表现出轻度的观念运动性失用和观念性失用(熟练动作缺陷)。但是，中度至严重的失用症一般直到疾病晚期才会出现。为了排除其他最初可表现为更加严重的熟练动作缺陷的疾病，将失用检查列入痴呆的评价是有用的。

(4)行为变化：前已述及，抑郁症是AD患者的常见表现，经常表现为情感淡漠、冷漠，内在动力缺乏和情绪不稳定。易激惹、焦虑和偏执妄想在AD患者也很普遍，它们会随着疾病进展而加重，促使徘徊行为和攻击性爆发的发生。随疾病进展会出现重复性和无目的性的行为。已有早期AD患者出现更严重的精神症状如幻觉和严重妄想的报道，但很少出现在无共存症状的患者。由于AD患者可表现出各种各样的行为异常，必须给患者家庭提供充分的有关痴呆和知识，让他们得到社会支持，并具有足够的照顾患者所需的技能。

(5)意识缺陷：早期AD患者的意识缺陷的程度表现各异。无论起始点如何，意识缺陷随疾病进展而加重。即便患者可能确实承认他们的认知能力下降，但是由于执行功能的缺陷，这种意识不是"完整的"。如患者可能无法将认知问题变为功能问题，因此不能理解他们的认知缺陷如何影响特定的活动如驾驶、烹饪和理财。再次提出，给患者的照料者提供教育可以增加患者遵从医生建议的可能性，从而避免某些不安全行为发生的可能性。

(6)变异型AD症状：尽管AD最常见的早期症状是近期记忆缺陷，但是变异型AD有许多症状主要累及语言、视空间技能或者中枢执行功能。在这种情况下，在做出AD诊断前必须仔细考虑额颞叶痴呆、原发性进行性失语、路易体痴呆和其他痴呆的鉴别诊断。

2. 轻度认知障碍　"轻度认知障碍"(MCI)这个术语一直被用来描述衰老过程中的认知功能障碍，而这种MCI不符合痴呆的标准，也不是某一医学疾病的结果。彼得森和他的同事提出了一套关于MCI的诊断标准，包括以下内容，即主观记忆缺陷、在神经心理学测试中存在客观记忆障碍、无痴呆表现、无功能障碍的主诉。纵向研究表明，80%被诊断为MCI的患者可在5～8年进一步发展为AD，与一般人群每年1%～2%的转化率相比，其转化率约为每年10%～15%。"遗忘

型”MCI这个术语当前通常是用于区分单独的记忆障碍与其他认知功能障碍的。鉴于以上提到的转换率，推断遗忘性MCI实际上可能是AD的临床前期阶段，而非遗忘性MCI可能代表其他形式痴呆的早期表现，包括额颞叶痴呆、路易体痴呆和血管性痴呆(图62-1)。神经心理学评估可能特别适用于鉴别正常衰老相关性改变和MCI。

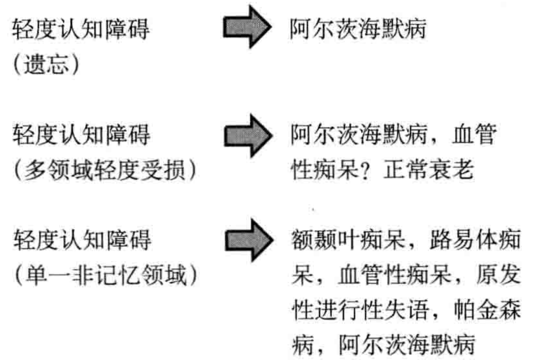



**图62-1 轻度认知障碍的异质性(从皮特森等《轻度认知障碍的现代概念》授权转载)**

(1)血管性痴呆：血管性痴呆(VAD)和血管性认知功能障碍的构建正在经历一个快速发展过程。一个演变的观点认为血管性认知功能障碍是一个宽泛的术语，它涵盖了血管性痴呆。一些疾病可能存在的异质性特点，使得鉴别认知功能的特征变得复杂化，也阻碍了疾病分类学的进展。根据国立神经病及卒中研究所——国际神经科学研究和教育学会(NINDS－AIREN)的标准，将痴呆分成六个血管“亚型”，即多发大面积梗死、孤立重要部位梗死、小血管疾病、低灌注、出血或复杂血管病变。由小血管疾病引起的痴呆可能是血管性痴呆的最常见形式，并表现了认知功能障碍的最一致形式。在早期阶段，这些患者的认知功能特征一般表现为执行功能的缺损、言语流利性下降和迟缓，伴随线索提示记忆的保存和无明显侵扰。抑郁，易激惹和内在动力缺乏也是很常见的。鉴别血管性痴呆和AD的困难部分是因为现行痴呆诊断标准要求有记忆障碍，并存在一个额外的认知功能障碍。对于血管性痴呆的成年人来说，记忆损害可能直到疾病后期才出现，因此，这些病人被诊断时的痴呆程度已很严重。关于AD早期阶段和血管性痴呆之间的鉴别，例如威斯康星卡片分类测试和Mattis痴呆评定量表中执行功能量表的测试显示血管性痴呆的执行功能缺损明显重于AD。有趣的是，这两组在接龙试验和斯特鲁色词干扰试验中的选择性注意与工作记忆测试结果是相似的。相反地，血管性痴呆患者的言语学习和故事回忆测试好于AD患者，例如加利福尼亚言语学习测验和WMS-R的逻辑记忆分析测验，受累更少。重要的是，在血管性痴呆和AD的进展过程中，认知功能变得更加相似，以至于疾病中期阶段的鉴别诊断变得十分困难。此外，最近一些神经病理学研究显示，以前因为存在血管性危险因素例如糖尿病、高血压以及脑梗死的影像学证据而被诊断为血管性痴呆的许多患者也存在明显的AD病理学改变。同时存在AD和VaD的痴呆患病率估计占痴呆患者的20%～40%。尽管研究显示，从认知功能的角度上看，混合性痴呆最接近血管性痴呆，但是少数研究仍试图在神经心理学基础上区分混合型AD/VaD和其中任何一种痴呆形式。血管病理增加了存在神经病理改变的AD患者表现明显的认知功能障碍的可能性。最后，其他形式的血管性痴呆如多发大面积梗死和孤立重要部位梗死的认知功能障碍是具有高度特异性的，它取决于病灶的部位和数量。

(2)额颞叶痴呆：额颞叶痴呆(FTD)是一类疾病的诊断，通常被用来描述许多疾病，例如Pick病、进行性失语、语义性痴呆、行为障碍和去执行功能综合征、家族性17号染色体连锁额叶痴呆、非阿尔茨海默病型FTD和其他组织病理学分类。额颞叶痴呆估计占痴呆疾病的3%～20%。额颞叶痴呆的特异症状包括人格变化和缓慢进展的执行功能障碍。患者通常表现为行为障碍，包括躁狂、缺乏社会规范、持续重复、情感低落和缺乏洞察力。神经心理学测试一般发现选择性和分配性注意力受损，思维转变困难、抽象思维差和言语流利性差。MMSE对早期FTD的诊断无太大用处，许多患者的评分在正常范围内。

在FTD早期阶段出现的人格改变与认知功能障碍较正常衰老要明显得多。最困难的鉴别诊断是FTD与AD。FTD的发病年龄一般是在50－60岁。因此，平均而言，FTD患者出现症状大约比AD患者早10年。正如AD一样，FTD患者的发病隐袭且逐渐进展。虽然AD和FTD

两组患者比较，认知障碍的表现并不总是有鉴别意义，但是，一般而言，与执行和语言功能相比，FTD患者的记忆功能相对保留，尤其是在提供记忆线索时。FTD患者的失用症比AD更多见。研究表明，多达75%经病理证实的FTD患者似乎也满足"很可能AD"的临床标准，因此，通过多方面进行鉴别诊断是最有帮助的。

(3)原发性进行性失语：原发性进行性失语(PPA)是痴呆中第5个最常见的原因。PPA的诊断需要2年孤立的语言障碍，同时保留其他所有区域的认知功能基本完整，并且不存在引起失语症的脑血管或其他神经损伤的放射学证据。在PPA的最初阶段，不可避免地出现物体命名障碍、找词困难或两者都受损。根据是否有语言障碍，PPA分为两大类别。非流利型PPA的特点是发音吃力、偶尔的构音障碍、计算障碍和颊面失用症，除了对带有从句的复杂句子的理解有困难外，语言理解基本保存。流利型PPA(也称为言语理解障碍的PPA)可能仍然存在找词停顿，尽管语速和节奏大多保存。理解能力受损，病人可能同时存在命名障碍和在给出对象名字时指向障碍。但是，他们仍然能够恰当地演示这些对象的使用方法，完整地反映出对象的意义。随着病情的发展，出现讲空话、言语错乱。一个与此相关的情况，流利型PPA合并物体的视觉识别障碍，且词和对象的语义丢失时，可以诊断语义性痴呆。语义性痴呆患者显示出明显的视觉失认，且不能准确地演示物品使用方法。

由于忘名病和其他语言缺陷出现在许多神经变性疾病，PPA的鉴别诊断依赖于疾病最初2年内，这时非语言性认知和行为功能相对保持完整。检查者必须仔细确定是否记忆和其他非语言性测试方面表现欠佳是由于对指令的理解障碍。在典型情况下，PPA发生于50—60岁，进展速度差异很大。但是，随着病情的发展，其他的认知功能也会受损，病人功能性活动的能力也会受损，因此，对中期阶段PPA的诊断并不容易。对异质性PPA的鉴别诊断也很困难。大多数患者有外侧裂语言区的非特异性局部萎缩。一个亚组阿尔茨海默病样的病理改变不位于与AD相关的经典脑区域。另一个亚组具有FTD和(或)Pick病的病理学改变，但是缺乏典型Pick病的公认的行为异常和执行功能缺陷。

(4)路易体病：虽然该疾病有许多不同的神经病理学特征，但一个共同特点是存在路易小体，神经病理学检查发现有异常的胞质内包涵体沉积。

3. *帕金森病* 在早期阶段，帕金森病(PD)可能难以与正常衰老区别。许多病人最初表现为静止性震颤，其他的主要症状包括运动迟缓、肌强直和姿势不稳定。患者也可能表现为拖曳步态、面具脸和抑郁症。帕金森病痴呆发病率虽然有重大的差异性，估计大约有1/3的病人合并痴呆。健康老年人可以因为其他疾病而出现这些症状。举例来说，原发性震颤并不少见，关节炎患者常常表现为动作缓慢。

通常情况下，即使非痴呆的帕金森病患者，在许多被称为执行功能障碍的认知领域中显示了轻度的认知缺陷。具有痴呆症的帕金森病患者通常具有视空间功能缺陷、注意力障碍、计划或接受一个新刺激困难、信息处理速度缓慢和轻度记忆受损。因为识别功能一般是完整的，通常认为检索缺陷是导致记忆损害的原因。程序性学习可能受损，这在正常衰老或阿尔茨海默病中是一个非典型的模式。一些语言能力如词汇完好无损；而另外认知域的其他语言技巧如语言流利性受到损害。言语的机械性也常受损。虽然帕金森病被作为皮质下痴呆与皮质性痴呆AD进行区分，最近这种区分已经受到批评，可能仅作为一个认知轮廓简单进行大体描述。

4. *路易体痴呆* 根据很可能路易体痴呆(DLB)的诊断标准，必须对患者的认知功能进行仔细评估。通常进行性认知功能衰退多年，达到使病人残疾的程度。此外，病人必须表现有波动性的注意力下降、反复视幻觉或自发的帕金森综合征。许多患者以其他的精神症状、神经安定药产生的症状、突发跌倒和晕厥发病。根据这些标准，路易体痴呆与帕金森病的鉴别诊断显然是困难的。此时，鉴别诊断完全基于认知功能障碍出现的时间。帕金森病患者在运动症状出现1年后出现认知损害属于"帕金森病痴呆"，更早出现认知障碍提示DLB。

DLB和AD的鉴别诊断也很困难。患者出现视幻觉，同时MMSE测试超过20分应高度怀疑DLB。神经心理学研究已经验证典型的认知

障碍可能有助于诊断。在完成复制复杂的设计、物块组合或者其他需要视空间技能的任务时，DLB 较 AD 患者显示更多的损害。在延迟回忆任务方面，AD 较 DLB 患者的损害更重。DLB 患者在注意力受损方面与 AD 患者相当，但 DLB 患者有明显的注意力波动性。因此，随时间变化评估注意力较评估整体注意力更有助于鉴别诊断。两种疾病的临床重叠可能部分地与疾病的病理性改变重叠相关。神经病理学研究表明，多数 DLB 病人有 AD 的病理表现(特别是老年斑)，在 AD 病人中路易小体也很常见。最终在疾病早期，两种疾病的认知障碍特点是明显的，但是，随着疾病进展，所有的认知功能均遭损害，此时的神经心理学测试对鉴别诊断的帮助就微不足道了。

5. 进行性核上性麻痹　与帕金森病相比，进行性核上性麻痹(PSP)更少见。虽然仅在少数 PSP 病人中发现了路易体，但是 PSP 常常被误诊为 PD。PSP 的核心特点是垂直性核上性凝视麻痹，可是这一特点在疾病早期可以不出现。患者表现为姿势不稳，发病后不久即出现跌倒现象。患者表现有思维缓慢、执行功能障碍和记忆障碍，但不如 AD 严重。语言障碍与 PD 类似。可以出现视空间功能障碍和明显的淡漠。

6. 酒精相关性痴呆　最近的流行病学分析显示，轻至中度饮酒可降低发生某些痴呆的危险性，包括 AD 和 VaD。但是，长期和大量饮酒可能对认知有负面影响，且可能加剧其他痴呆的认知症状和脑损伤。由酗酒引起的营养不良(特别是维生素 $B_1$ 的缺乏)是认知障碍的主要诱发因素。此外，肝病本身可以干扰维生素 $B_1$ 在大脑中的调节，并且可能是长期饮酒所致多种认知和运动损害的一个因素。长期饮酒者即使戒断一段时间，神经认知测试仍然较差，并且许多人继续显示认知缺陷。

7. 持续酒精性痴呆　酒精性痴呆指的是在患者戒酒一段时间后持续出现的超过一个以上认知域的功能障碍。视空间缺陷和执行功能受损包括淡漠、判断力下降和照顾自身的兴趣下降，是这一疾病的突出临床表现。记忆障碍特别是顺行性遗忘也很常见，但较其他认知域障碍不常见，且识别能力通常保持完好。典型的神经心理后遗症包括视觉浏览、视空间组织能力、知觉运动速度、持续的注意力、抽象和智力灵活性等方面的损害，而语言功能一般保留。在慢性饮酒者中，持续言语和虚构是执行功能受损的常见特征。同样值得注意的是，长期饮酒可促使 AD 发病，并产生联合认知缺陷的临床表现。

8. Wernicke-Korsakoff 综合征　Wernicke-Korsakoff 综合征是长期大量饮酒导致的最严重的神经疾病，也是重度营养不良的后果。与酒精性痴呆相反，Wernicke-Korsakoff 综合征患者表现为急性起病，通常有重度模糊状态、眼震和明显的共济失调。如果不予治疗(直接给予维生素 $B_1$)，症状呈进行性迅速恶化，几乎总在额叶和小脑功能受损的慢性和进展性阶段发生。与酒精性痴呆不同，Korsakoff 病人具有明显的与其他认知功能相关的记忆损害，这些记忆损害包括对情景事件的逆行和顺行性遗忘，并伴随明显的虚构。与 AD 病人相反，Korsakoff 病人的语义记忆相对保留，患者表现为特征性的阶梯状的远期记忆损害，对久远事件回忆较好，而对新近事件回忆逐渐下降。与酒精性痴呆相似，执行功能障碍和视空间障碍是该综合征的明显症状。小脑萎缩和周围神经损伤导致该疾病患者的步态改变、反射减弱或异常和其他的运动异常。

9. 朊病毒疾病　朊病毒疾病是朊蛋白基因(PrP)突变和多态性导致的一组罕见的致死性海绵状脑病，导致神经功能迅速衰退。在这些疾病中，Creutzfeldt-Jakob 病是最著名的，导致显著的和迅速进展的痴呆；这些疾病可能是散发性、家族性或感染性的。散发性病例最普通，通常在患者 60 多岁时得到诊断，典型的年龄在 40－80 岁。朊病毒疾病早期的认知障碍通常是模糊和非特异性的，例如记忆力差、注意力不集中和解决问题能力下降。最初经常有精神症状，包括情感淡漠、情绪不稳定、睡眠障碍和食欲减退。早期单纯的神经系统症状不常见，但随着疾病进展会出现反射亢进、共济失调、跳跃性眼球运动变化和尿失禁等。由于早期症状模糊和神经系统症状缺乏，病人常不求诊，直到中至重度阶段。通常依靠脑电图的变化、磁共振成像的高信号和脑脊液中异常的 14-3-3 蛋白沉积做出诊断。最常见的鉴别诊断包括抑郁症、AD 和路易体病(LBD)。

10. 正常压力脑积水　正常压力脑积水是一

种潜在的可逆性的进展性痴呆，约占痴呆病人的6%。是由于脑脊液的产生、吸收或回流异常导致脑室扩张所致。患者可出现步态和平衡紊乱、尿失禁和认知障碍的临床三联征。与大多数痴呆不同，认知症状往往出现较晚。由于在老年人群中步态异常和尿失禁有多种病因，使早期临床诊断并不容易。影像学证据和室内压测量有助于诊断。当认知障碍存在时，通常在执行功能中被发现。虽然许多受试者可能有主观记忆损害，但记忆障碍不是一个显著的早期症状，并且有些记忆减退的原因是由于更常见的注意力障碍引起的。

治疗采用脑室腹腔分流术，目的是引流脑脊液，促进脑脊液的吸收。然而，老年人手术总是会涉及手术风险性，且分流术的益处尚不明确。成功率的变异性较大，短期随访疗效较好。具有完整三联征的病人分流术的效果较好。最常见的改善是步态，少数患者的认知功能获得改善。最近对该病患者的5年跟踪随访发现，在6个月的评估中，83%的患者在分流术后步态得到改善，46%的病人记忆力得到提高。分流术后5年存活者中，39%的患者步态仍有改善，不到10%的患者认知功能继续改善。研究结果表明，这些症状可能在更年轻患者中得到改善。

11. *人类免疫缺陷病毒* 虽然人们普遍认为老年病人感染艾滋病毒风险较小，但疾病预防控制中心报告显示，在美国所有艾滋病病毒感染病例中，10%的病人在50岁或以上年龄，且这些数字预计将增长。最早受影响的认知域通常是信息处理速度、注意力和运动速度。一个亚组的病人发展到艾滋病毒相关痴呆，它通常包括执行功能、精神运动速度和记忆受损。

12. *神经梅毒* 神经梅毒是一种高级的梅毒感染，可出现幻觉、妄想、情绪不稳、性格改变、卒中、共济失调或认知能力下降。已在所有功能域观察到进展性的认知功能下降引起的短期记忆和精神障碍。虽然普遍认为神经梅毒是一个可逆性的痴呆，但只有有限的证据支持治疗对认知的益处。神经梅毒引起痴呆经常出现在梅毒感染的几十年以后。尽管对筛选程序仍存争议，但梅毒应该列入老年人不明原因痴呆的鉴别诊断中。

## 四、结 论

我们深刻地认识到，年龄相关的功能减退本质上不被认为能影响中枢神经系统进而影响认知功能。这些知识使我们认识到，许多认知方面的改变先前认为是正常衰老过程难以避免的附属物，实际上是可预防的甚至在某些情况下是可逆转的。许多常见疾病如2型糖尿病和高血压是痴呆的危险因素，对这些疾病不做处理后果很明显。反过来，为了推迟疾病进展而采取的治疗选择越来越多，对痴呆或其前驱期的轻度认知障碍的早期诊断就非常关键。通过神经心理学方法对认知状态进行详细评估，可为临床医师提供必要的信息，后者决定了患者是否正在表现需要关注或者进一步治疗的症状。因为老年医学领域涉及控制甚至防止流行性老年慢性病的目标，很显然健康老年人发生的认知改变比我们原来想象得少，程度很轻微，不应该影响80岁及以后相对完好的生活能力。

## 参考文献


［1］ Anstey K, Christensen H. Education, activity, health, blood pressure, and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. Gerontology. 2000; 46: 163-77.

［2］ Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1999; 156: 1039-1045.

［3］ Bowler J, Steenhuis R, Hachinski V. Conceptual background to vascular cognitive impairment. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1999; 13(s3): S30-S37.

［4］ Burke D, MacKay D. Memory, language, and ageing. Phil Trans R Soc Lond. 1997; 352: 1845-1856.

［5］ Calvaresi E, Bryan J. B vitamins, cognition, and aging: a review. J Gerontol B Psychol Sci. 2001; 56: P327-P339.

［6］ Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. Annu Rev Neu-

rosci.2001;24:519-550.

[7] Elias P, Elias M, D'Agostino R, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: the Framingham study. Diabetes Care.1997;20:1388-1395.

[8] Grossman M. Frontotemporal dementia: a review. J IntNeuropsychol Soc.2002;8:566-583.

[9] Laursen P. The impact of aging on cognitive function. An 11-year follow-up study of four age cohorts. Acta Neurol Scand.1997;S172:7-86.

[10] Luszcz M, Bryan J. Toward understanding age-related memory loss in adulthood. Gerontology. 1999; 45:2-9.

[11] Malec J, Ivnik R, Smith G. Neuropsychology and normal aging: the clinician's perspective. In: Parks RW, Zec RF, Wilson RS, eds. Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Related Disorders. New York, New York: Oxford University Press; 1993.

[12] McKhann G, Drachman D, FolsteinM, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 984;34:939-944.

[13] Mesulam M. Primary progressive aphasia. Ann Neurol.2001;49:425-432.

[14] Newman M, Kirchner J, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med. 2001;344:2874-2881.

[15] Petersen R, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2001; 58:1985-1992.

[16] Reaven G, Thompson L, Nahum D, et al. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. Diabetes Care. 1990; 13: 16-21.

[17] Savolainen S, Hurskainen H, Paljarvi L, et al. Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of clinical signs, neuropsychological evaluation, and infusion test. ActaNeurochir.2002;144:512-523.

[18] Saxton J, Munro C, Butters M, et al. Alcohol, dementia, and Alzheimer's disease: comparison of neuropsychological profiles. J Geriatr PsychiatryNeurol. 2000;13:141-149.

[19] Storey E, Slavin M, Kinsella G. Patterns of cognitive impairment in Alzheimer's disease: assessment and differential diagnosis. Front Biosci. 2002; 7: e155-e184.

[20] Zekry D, Hauw J-J, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. J Amer Geriatr Soc.2002;50:1431-1438.

# 第 63 章　精神活性药物治疗

原著　Bruce G. Pollock, Todd P. Semla, Christina E. Forsyth
译者　刘园园
审校　肖世富



## 一、简　介

本章节主要介绍老年人群精神障碍的药物治疗，即抗抑郁药、精神兴奋剂、抗精神病药、心境稳定剂和抗焦虑药等用于治疗包括抑郁症、焦虑症和 AD 及其相关疾病伴发的精神和行为症状在内的老年期精神障碍。

老年人群的心境障碍和行为障碍尤其受到人们的关注。老年抑郁包括重型抑郁障碍和恶劣心境占老年人群的 5%～12%，与年轻人中的比例相当；然而，由于老年人的认知受损，通常使这些疾病变得更加慢性化和难以治疗。通常社区的老年抑郁病人没有被很好地识别和治疗。大于 60 岁首发的抑郁与年轻发病的抑郁有所不同。它与影像检查中存在的严重血管疾病及心境恶劣老年患者的低睾酮浓度有关。疾病的异质性可解释难治性，例如，额叶白质结构异常者抑郁症状缓解较差。

老年性抑郁导致其生活质量进一步下降，同时可增加痴呆和自杀的风险。老年性抑郁可导致更高的致残率、病死率和护理率。另外，当抑郁合并其他躯体或精神疾病时，它可加重后者的症状。例如，抑郁合并不稳定型心绞痛、心肌梗死或充血性心力衰竭的患者心脏病病死率增加，合并焦虑可使社交能力受损，从而加重躯体疾病。因此，抑郁的影响给本就超负荷的机体带来更多的压力。

焦虑障碍在老年人群中的患病率也很高，社区老年人中为 2%～9%，最常见的是广泛性焦虑障碍(GAD)和惊恐障碍。另有 20% 的老年人存在不符合临床标准的焦虑症状。老年焦虑障碍可与躯体疾病、抑郁或药物不良反应同时发生。老年焦虑的风险因素包括认知受损与躯体疾病、经济困难和社会隔离。

老年焦虑个体经受更大的躯体残疾和认知受损，同时存在日常生活能力的降低。老年人存在焦虑障碍时会出现生活质量下降、病死率增加、冠脉疾病(特别是男性)发生率更高。焦虑老年人可能存在过度依赖医疗机构，过度寻求医疗救护，焦虑障碍构成精神障碍索赔的 38%，占所有情感障碍的 21%。焦虑症的老年人常求助于躯体疾病医疗服务机构，占所有精神障碍的 38%。

行为的不稳定性包括易激惹、有攻击性和精神病在老年人中也常出现，特别是痴呆病人中。60 岁以上的人群中，痴呆患病率为 2%～5%，而 85 岁以上老年人有 15%～40% 发展为痴呆。在整个痴呆病程中，大多数疗养院和社区病人在不同阶段会出现行为障碍或精神症状。例如，研究表明，10%～70% 的痴呆病人存在精神症状。在一项 4 年的研究中，AD 主要精神症状发生在 51% 的病人身上。整个 AD 病人样本中，妄想主要表现为被窃妄想或猜疑，存在于多达 50% 的病人中。幻觉主要为幻觉强迫症，包括幻视和幻听，存在于 5%～15% 的痴呆病人中。

人格改变可在疾病早期出现，包括抑郁、淡漠、易激惹、情感脆弱和脱抑制(如徘徊、攻击、反复打电话或尖叫)。更加严重的沮丧反应包括生气或情感爆发。这些精神症状对照料者来说最为麻烦。病人可能会变得顽固、好战或生活懒散。因为如此，许多照料者被迫把自己的亲人送进专门机构。不管是在长期照料机构还是居住在社

区，伴发精神行为症状（BPSD）的痴呆老年人病死率增高，EPS和认知衰退的发生率也更高。对患有老年慢性疾病的人来说，精神类用药仅次于心血管药物。据统计，约1/5的社区老年人和47%居住于疗养院的老年人会规律服用抗精神病药。然而，这种使用方法潜在的基本药动学和临床证据有限。实际上，经验表明，大多数精神药物在批准上市之前只用于较年轻和相对健康的病人。

近期一项研究发现药物不良反应（ADRs）的发生率在入院时服用恰当药物的病人中仅为16%，而因服用至少一种不恰当药物引起ADRs的发生率为66%。在长期关怀机构，精神活性药物（抗精神病药、抗抑郁药和镇静药或催眠药）和抗凝血药最易引起ADRs，神经精神事件是可逆ADRs最常见的表现。也有证据表明在高龄的或虚弱的老年人中抗抑郁药的简单应用可能疗效一般，并有较多的不良反应，非典型抗精神病药用于治疗痴呆伴发的精神和攻击症状，也可导致脑血管事件，增加疗养院机构的病死率。

至于其他药物，用拟精神药物对老年病人进行治疗，因其与年龄相关的药动学和药效学的变化而使治疗复杂化，即随着疾病和药物之间潜在的相互作用及依从性差而使治疗情况恶化。拟精神药物的另一个复杂性在于缺乏准确的诊断和对所治疗疾病病理生理学的正确理解。精神药物治疗基于有异质性病因学的症状。精神科药物的发现依赖于从一种已知药物改善症状的偶然观察、对药物机制的研究和努力研发有更好疗效和耐受性的相类似药物。这种方法的局限性在痴呆伴有严重精神病的治疗中显而易见，仿佛与年轻病人的精神分裂症是同样的精神障碍。同样，晚发抑郁可能与局部缺血损伤或AD的存在相关。目前可用的拟精神药物中，关于药物本质对比疗效的研究很少。例如，最近发表的阿尔茨海默病抗精神病药物临床干预疗效试验（CATIE-AD）中，发现了在AD病人应用非典型抗精神病药获益比率降低的不利风险。当药物应用存在变异性时来证明它的疗效也很困难。老年精神病人使用抗抑郁药或抗精神病药的药动学方法最近有结果证明这些药物清除存在个体差异。

## 二、抗抑郁药

1. 选择性5-羟色胺再摄取抑制药（SSRIs）是老年抑郁的一线用药。这些药物通过阻断神经递质的再摄取作用于5-羟色胺能系统。与其他抗抑郁药比较，SSRIs不良反应较少，耐受性较好，并且过量时明显比三环类抗抑郁药更安全。30多项随机、安慰剂对照临床试验纳入5000多例服用SSRIs的老年病人。这些研究中，包括各种精神和躯体疾病，如轻度认知功能损害、痴呆、轻度抑郁、精神分裂症、心脑血管病等。SSRIs在治疗成年焦虑中获得了大量的关注。然而，只有一项安慰剂对照临床试验和两项开放标签研究证实了对老年病人的疗效。支持SSRIs治疗痴呆伴发行为障碍疗效的证据很有限，这些症状包括激越、脱抑制、幻觉、妄想。

尽管每一种SSRIs疗效相似，但西酞普兰、依他普仑和舍曲林药动学更好、药物间相互作用更少，似乎不影响认知功能，因此，这些药物优于氟伏沙明、氟西汀或帕罗西汀。在老年人中，目标剂量为年轻人的1/2（表63-1），使用一周后剂量可加倍。氟伏沙明是唯一一种必须每日两次给药的SSRIs。

表63-1 抗精神病药的口服剂量和不良反应

| 种类/药物 | 起始剂量（mg） | 最大剂量（mg） | 药物相互作用的风险 | 不良反应 |
|---|---|---|---|---|
| **选择性5-羟色胺再摄取抑制药** | | | | |
| 西酞普兰 | 10～20 qam | 40 qd | 低 | EPS、低钠血症、GI问题、性功能障碍、轻微的体重增加 |
| 依他普仑 | 10 qd | 20 qd | 低 | GI问题、性功能障碍、轻微的体重增加 |
| 氟西汀 | 10 qd | 40 qd | 高 | 失眠、轻微的抗胆碱能作用、GI问题、性功能障碍、轻微的体重增加 |

（续 表）

| 种类/药物 | 起始剂量(mg) | 最大剂量(mg) | 药物相互作用的风险 | 不良反应 |
|---|---|---|---|---|
| 帕罗西汀 | 10 qd | 40 qd | 中度 | GI 问题、性功能障碍、中度的体重增加、轻微的镇静作用、戒断症状 |
| 帕罗西汀 CR | 12.5 qd | 50 qd | | |
| 舍曲林 | 25～50 qd | 200 qd | 低 | 性功能障碍、轻微的体重增加 |
| **5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制药** | | | | |
| 度洛西汀 | 20 qd or bid | 60 qd 或 30 bid | 低 | GI 问题、口干、排尿困难 |
| 文拉法新 IR | 25～50 qd | 总量 75～225 bid | 高 | GI 问题、轻微的镇静作用、头痛、性功能障碍 |
| 文拉法新 XR | 75 qam | 75～225 qd | | 5-羟色胺综合征、SIADH、低钠血症、戒断症状、肾上腺素能效应、剂量依赖性高血压、ECG 改变、心律失常、急性缺血、EPS |
| **其他第二代抗精神病药** | | | | |
| 安非他酮 IR | 37.5～50 bid | 75～150 bid | 中度 | 轻微的 GI 问题、轻微的性功能障碍；CYP2B6 抑制药；发作的风险，步态异常、跌倒、精神错乱 |
| 安非他酮 SR | 100 qd | 150 bid | | |
| 安非他酮 XR | 150 qd | 300 qd | | |
| 米氮平 | 15 qhs | 45 qd | 低 | 轻度的抗胆碱能作用、低血压、高度的镇静作用、轻微的性功能障碍、5-羟色胺综合征、胃口增加 |
| **首选的三环类抗抑郁药** | | | | |
| 地昔帕明 | 10～25 qhs | 50～150 qd | 高 | 治疗血清浓度≥115 ng/ml；轻度的抗胆碱能作用、低血压、轻微的 GI 问题、镇静作用、性功能障碍、轻微的体重增加 |
| 去甲替林 | 10～25 qhs | 75～150 qd | 高 | 治疗窗 50～150 ng/ml；抗胆碱能作用、低血压、镇静作用、性功能障碍、轻微的体重增加 |

qd. 一天一次；bid. 一天两次；qhs. 睡觉前一次；CR. 控释；IR. 立即释放；XR. 延长释放；SR. 持续释放；EPS. 锥体外系症状；GI. 胃肠道的（例如：恶心、呕吐、腹泻、便秘）；SIADH. 抗利尿激素分泌异常综合征；ECG. 心电图

肾上腺素能效应：口干、便秘、眼压增加、心血管问题、激越

（1）氟西汀：氟西汀是第一类上市的 SSRI 类药物，于 1988 年上市。它开辟了治疗的新纪元，提供了可替代三环类抗抑郁药的一种选择。在老年病人中已表明，氟西汀优于安慰剂，与阿米替林、多塞平、依他普仑、帕罗西汀、舍曲林和曲米帕明疗效相当。老年人推荐起始剂量为 10mg/d，每 2 周增加 10mg，最大剂量为 40mg/d。这种 SSRI 和它的活性代谢物诺氟西汀平均半衰期分别为 4.6d 和 9.3d，使得它对老年人来说是个不利选择。氟西汀和诺氟西汀抑制 CYP2D6 酶，对 CYP1A2 和 CYP3A4 抑制较少。因此，考虑到该药与其他经由这些酶代谢的药物的相互作用，避免药物蓄积和药物毒性是很重要的（表 63-2）。

**表 63-2 CYP450 同工酶底物和抑制药**

| 种类/药物 | 1A2 | 2A6 | 2B6 | 2C19 | 2C8/9 | 2D6 | 2E1 | 3A4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **选择性 5-羟色胺再摄取抑制药** | | | | | | | | |
| 西酞普兰 | − | 0 | − | ++/− | 0 | +/− | 0 | ++ |
| 依他普仑 | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | − | 0 | ++ |
| 氟西汀 | +/−− | 0 | +/− | +/−− | ++/− | ++/−−− | + | +/− |
| 氟伏沙明 | ++/−−− | 0 | − | −−− | − | ++/− | 0 | − |
| 帕罗西汀 | − | 0 | −− | − | − | ++/−−− | 0 | − |
| 舍曲林 | − | 0 | +/−− | ++/−− | +/− | ++/−− | 0 | +/−− |
| **5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制药** | | | | | | | | |
| 度洛西汀 | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | ++/−− | 0 | 0 |
| 文拉法新 | 0 | 0 | − | + | + | ++/− | 0 | ++/− |
| **其他第二代抗精神病药** | | | | | | | | |
| 安非他酮 | + | + | ++ | 0 | + | +/− | + | + |
| 米氮平 | ++/− | 0 | 0 | 0 | + | ++ | 0 | ++/− |
| **首选的三环类抗抑郁药** | | | | | | | | |
| 地昔帕明 | + | −− | −− | 0 | 0 | ++/−− | − | −− |
| 去甲替林 | + | 0 | 0 | + | 0 | ++/− | − | + |
| **非典型抗精神病药** | | | | | | | | |
| 阿立哌唑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 | ++ |
| 氯氮平 | ++/− | + | 0 | +/− | +/− | +/− | − | ++/− |
| 奥氮平 | ++/− | 0 | 0 | − | − | +/− | 0 | − |
| 喹硫平 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | ++ |
| 利培酮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++/− | 0 | +/− |
| 齐拉西酮 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | − | 0 | ++/− |
| **抗癫痫药物** | | | | | | | | |
| 卡马西平 | −−− | 0 | −−− | −−− | +/−−− | 0 | 0 | +/−−− |
| 丙戊酸 | 0 | + | + | +/− | +/− | − | + | − |
| **抗焦虑药** | | | | | | | | |
| 丁螺环酮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | ++ |

0. 零代谢；+. 次要底物；++. 主要底物；−弱抑制药；−−中度抑制药；−−−强抑制药

(2)舍曲林：舍曲林是目前推荐的第二类 SSRI 药物，它对抑制 5-羟色胺重摄取比氟西汀更特异。它中度抑制去甲肾上腺素和多巴胺的重摄取。舍曲林比安慰剂有效，与阿米替林、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、去甲替林和文拉法辛治疗老年抑郁的疗效相当。它比丙米嗪和文拉法辛的耐受性好，已证实比去甲替林和氟西汀能更好地改善认知功能。老年人一般起始剂量为 25mg 或 50mg，一周后增加剂量到最高剂量 200mg/d。该 SSRI 药物须滴定，一项对疗养院病人的研究结论得出平均维持剂量为 77mg/d。尽管舍曲林轻度抑制 CYP2D6，但药物相互作用风险较低。

(3)帕罗西汀：有证据支持帕罗西汀在治疗老年抑郁中的疗效与阿米替林、安非他酮、氯米帕明、多塞平、氟西汀、丙米嗪和去甲替林的疗效相当。该类 SSRI 优于安慰剂。然而，在一项对需长期照料的超高龄老年轻度抑郁病人的研究中，与安慰剂相比，帕罗西汀会导致更严重的认知受损。在一项双盲、随机试验中，米氮平表现出的疗效比帕罗西汀稍差。与三环类的去甲替林相比，帕罗西汀较少引起不良反应。推荐老年人起始剂量为 10mg/d；一周后，剂量可以 10mg 递增，最大剂量 40mg/d。药物半衰期因剂量从 20mg 到 30mg 而不同(分别为 30h 和 38h)。因剂量不同，也可发生稳态浓度的变化(46ng/ml 和 80mg)。帕罗西汀控释片起始剂量为 12.5mg/d，一周内

滴定到最大剂量50mg/d。这种药物也抑制CYP2D6，因此，应用帕罗西汀前必须检测药物的代谢活性。

(4)西酞普兰和依地普兰：有关西酞普兰的大多数临床试验包括伴发痴呆或认知受损的老年个体。依地普兰是消旋西酞普兰的镜像体。只有一项随机、对照试验评估了依地普兰在老年人中的应用。已证实，西酞普兰对不伴痴呆的老年抑郁症疗效优于安慰剂，与阿米替林和文拉法辛疗效相当。尽管西酞普兰的缓解率比阿米替林低，但是耐受性相对较好。在一项比较西酞普兰、氟西汀和安慰剂的研究中，两个活性药物耐受性均较好。然而，两种药物在减轻抑郁症状方面没有显示出比安慰剂更有效。西酞普兰在老年人中推荐起始剂量为10mg或20mg，一周后可加至最大剂量40mg/d。对同时服用其他药物的病人，西酞普兰是最优选择，因为它不影响CYP450酶。然而，尽管西酞普兰在老年病人中的利用率和清除率下降，但是其半衰期变长。有轻到中度肾功能障碍的病人西酞普兰清除率下降17%。

(5)不良反应和安全性：老年人的药物应用必须特别关注其不良反应，特别是超高龄、体质弱的或有躯体疾病的老年人。SSRIs在治疗伴有缺血性心脏病、充血性心力衰竭和急性心肌梗死的病人中受到极大的关注。有证据表明，SSRIs不会增加心脏风险，对血压、心脏传导和心律不齐无明显影响。心动过缓或服用β受体阻滞药的病人心脏风险可能更低。尽管SSRIs在老年人中耐受性较好，但也必须谨慎使用。初次治疗时，有些病人可能会出现胃肠道反应(如恶心)，罕见胃肠道出血或手术后出血。这可能是由于影响血小板聚集而降低血小板活性，从而延长凝血时间导致的。在SSRIs与非甾体消炎药(NSAIDs)或小剂量阿司匹林合用时也必须注意胃肠道出血。与单胺氧化酶抑制药(MAOIs)合用或停用MAOIs 3～4周内使用都可能导致致命的5-HT综合征。低钠血症(特别是在那些血钠浓度处于临界水平的病人)可能是使用SSRI造成的，应在治疗初期监测或存在认知变化时进行监测。

虽然帕金森病病人能够耐受SSRIs，但在有些老年病人中可能会引起EPS的发生。抗抑郁药也有可能引起跌倒和髋骨骨折，长时间使用SSRIs会影响骨代谢，导致骨折风险。已证实在用SSRI治疗老年病人的第一个月可能会有自杀风险，然而，与安慰剂相比，服用SSRIs的病人可明显降低自杀风险。这表明可能会有一个对SSRI有罕见特殊反应的易感亚组。

2. *其他抗抑郁药* 对那些对SSRIs类抗抑郁药无反应或不能耐受的老年病人来说，安非他酮、度洛西汀、米氮平或文拉法辛可被作为二线用药。在年轻病人中，这些药物的不良反应相对较少，然而，对比资料非常有限，因此，老年人用药时必须谨慎。

(1)安非他酮：对SSRIs无应答者或不能耐受SSRIs的老年抑郁病人可给安非他酮或增加其他药物剂量。例如，安非他酮适用于那些服用SSRIs后出现恶心、腹泻、严重疲乏或性功能障碍的患者。这一抗抑郁药对有心脏病等躯体疾病患者、吸烟患者和神经痛患者的耐受性较好。已证实，安非他酮治疗老年抑郁与丙咪嗪和帕罗西汀疗效相当。推荐老年人即释片起始剂量37.5mg bid或缓释片100mg qd，每3～4天按起始剂量增加剂量，直到最大剂量450mg/d。然而，有证据支持老年人可能在分次给药达到150mg/d时出现不良反应。存在癫痫或精神症状等风险的病人应避免服用安非他酮。尽管服用安非他酮缓释剂的患者不会频繁发作精神症状，但病例报告表明，精神症状的发作可能是由于它对多巴胺系统的作用。这一作用机制也可解释安非他酮的使用与步态紊乱和跌倒的关系。在老年人中，安非他酮的半衰期变长，它中度抑制CYP2D6。它由CYP2B6酶代谢，因此，抑制这种同工酶的药物(如氟西汀、帕罗西汀)可增加安非他酮的不良反应。

(2)度洛西汀：度洛西汀在年轻人中的疗效和耐受性由几项随机、对照试验支持，试验对象包括重症抑郁、糖尿病神经病变性疼痛和压力性尿失禁患者。老年人中，度洛西汀治疗抑郁症和相关疼痛症状的疗效比安慰剂好，它抑制5-TH和去甲肾上腺素的重摄取，年龄的增长并不影响它的药动学。起始剂量一般为20mg/d，一次或分次给药，最大剂量可达60mg/d。度洛西汀中度抑制CYP2D6和CYP3A4酶。尽管报告它对正常年轻人的心脏和血压的影响极小，但它对去甲肾

上腺素的作用对有心脏病的老年人来说影响较复杂。由于缺乏该抗抑郁药治疗老年人疗效的更多证据，用药时必须谨慎。

（3）米氮平：米氮平通过阻滞 $\alpha_2$ 自身受体增强去甲肾上腺素能和特异5-羟色胺能的传递。因性功能障碍、震颤或严重恶心而不能耐受SSRIs的病人可能对米氮平反应较好。这种药物也成功应用于接受化疗的肿瘤抑郁病人。已证实它在治疗老年抑郁的疗效与低剂量的阿米替林相当，稍优于帕罗西汀，但尚无安慰剂对照试验证实。因此，米氮平作为三线治疗药物，适用于那些对SSRIs或文拉法辛不能耐受或无应答的病人。

该药与其他SSRIs合用须谨慎，因为可造成老年人中的5-HT综合征。另外，老年人服用米氮平造成的认知受损也要引起关注，很可能是由于其抗组胺作用和镇静作用所致。已报道的两项包括正常受试者服用该药的临床试验证实其可造成受试者驾驶能力受损，而在痴呆老年人中可引起谵妄。服用米氮平时研究者们极少关注药物间相互作用，因为它几乎不影响CYP450酶系统。

（4）文拉法辛：文拉法辛是另一种5-HT和去甲肾上腺素重摄取抑制药。这一抗抑郁药的临床试验包含不典型抑郁病人、恶劣心境病人和卒中后抑郁病人。研究表明，其治疗老年GAD或慢性疼痛有效。然而，治疗疼痛时需要较高的文拉法辛剂量（如≥225mg/d），它通过肾上腺素能机制来激活镇痛效应。Meta分析资料表明，文拉法辛治疗年轻抑郁症病人的疗效与SSRIs相当，缓解率比SSRIs高，特别是在50岁以上的女性中。文拉法辛在老年抑郁应用的随机、对照试验表明，它与西酞普兰、氯米帕明、度硫平、去甲替林和舍曲林的疗效相当，优于曲唑酮。这些研究发现文拉法辛耐受性比舍曲林差，与西酞普兰和度硫平相当，优于氯米帕明、去甲替林和曲唑酮。

文拉法辛对5-羟色胺能系统的影响发生在低剂量时。然而，它对去甲肾上腺素神经递质的影响来自较高剂量时。在年轻个体，需要≥225mg/d的剂量，而这个剂量在老年人会诱发不良反应。用文拉法辛的病人不良反应表现与应用SSRI相似，包括胃肠道疼痛、头痛、性功能障碍、5-HT综合征、抗利尿激素失调综合征和低钠血症。不管应用哪种类型药物，均可出现文拉法辛中断症状。另外，还可出现与肾上腺素反应系统相关的不良反应，如口干、便秘、眼压增高、心血管疾病和激越。血压升高可导致剂量依赖，还可能会出现低血压、心电图改变、心律失常和急性缺血。专家不主张患有心脏病的病人服用文拉法辛，建议对较高剂量的病人紧密监测心脏症状。尽管文拉法辛对CYP450酶系统影响极小，但它通过CYP2D6酶代谢。因此，2D6代谢能力差者或服用其他抑制2D6同工酶的病人可能使文拉法辛浓度升高。文拉法辛只有在确定病人对SSRIs无应答的基础上才能考虑应用。

（5）三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制药：曾经被广泛应用于治疗抑郁的三环类抗抑郁药（TCAs）已在很大程度上被SSRIs取代。TCAs有大量的随机、安慰剂对照试验研究。尽管这些研究证实了TCAs在治疗老年抑郁的疗效，但大多数研究没有应用血浆浓度监测来得出合适剂量的结论。MAOIs也被证实与TCAs有相似的抗抑郁疗效，这两类药都需要预防不良反应，有些是严重的和毒性副作用。因此，TCAs和MAOIs被看作是抗老年抑郁的三线和四线治疗药物。

TCAs常见的不良反应包括镇静、直立性低血压（导致眩晕、跌倒和骨折）和口干、视物模糊、便秘、意识模糊和谵妄等抗胆碱能作用。去甲替林是一种胺TCA，它在老年人中的耐受性较好，较少引起晕厥、跌倒和抗胆碱能效应。这种TCA有严格的治疗窗，治疗浓度为50～150ng/ml，中毒浓度为≥300ng/ml，因此需要更精确的剂量。两项去甲替林的开放试验发现它能有效治疗老年抑郁。三项随机、比较试验发现去甲替林在减轻老年抑郁方面与帕罗西汀和舍曲林疗效相当；然而，帕罗西汀比TCA耐受性要好，舍曲林在改善认知功能方面更好。起始剂量通常为睡前10～25mg。需在5～7d监测血药浓度，将剂量逐渐调整到目标血浓度，即50～150ng/ml。尽管去甲替林在TCAs中推荐程度处于第三位（如阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪），但仍有抗胆碱能不良反应。对三环类抗抑郁药来说，心血管事件也必须得到关注，因为即使很小的剂量也可引起致命的心脏传导阻滞或心律失常。有缺血性心脏病的病人不应服用TCAs，因为可增加心血管事件和猝死风险。

在老年人群中不推荐经常使用MAOI。尽管这些药物较少引起心脏和抗胆碱能不良反应，但与包括酪胺在内的其他药物或食物同服时可引起严重的低血压和高血压或血清素风险。因此，对服用MAOIs的病人来说，遵守严格的饮食限制、明确食物来源和监测血压非常重要。任何头痛、颈强、恶心或呕吐的迹象都需要测量血压；如果评估血压需注意当时躯体状况。虽然由于它的不良反应导致其在老年人中很少应用，但苯乙肼是最常用的MAOIs，因为该药在老年病人应用中的研究最多，并证实其可治疗老年抑郁。最近，司来吉兰的一种经皮贴剂也被食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗重型抑郁症。然而，用过这种药的老年人非常少，仍建议高剂量组限制饮食。

## 三、精神兴奋药

### 哌甲酯

哌醋甲酯是用来治疗注意缺陷障碍和发作性睡病发作时的药物。一些资料表明，伴发躯体疾病的老年抑郁病人在耐受范围内可有症状的获益，尤其是它可改善常伴发于抑郁或痴呆病人中的淡漠症状。用哌甲酯联合一种SSRIs类药物可增强抗抑郁疗效，但仍需要进一步的资料证实。哌甲酯在老年人中的不良反应必须特别关注，如焦虑、精神症状、食欲减退和高血压，也应关注该药与华法林的相互作用，因为哌甲酯可引起抗凝血药代谢水平的降低。

## 四、抗精神病药

非典型抗精神病药是治疗多种老年精神症状的一线用药，特别是在痴呆中。对长期照料机构的药物使用研究发现，高达30%～50%的老年人在服用一种抗精神病药。有证据表明，这些药物可能有效减轻老年人的精神分裂症症状、谵妄和BPSDs。然而，必须关注老年病人中使用抗精神病药的安全性和耐受性问题。

1. *传统抗精神病药*　第一代抗精神病药在20世纪50年代开始应用。一般来讲，所有典型抗精神病药有相似的疗效，但不良反应却各不相同。尽管无明显临床作用的药物所占比率也很高，但这类药物已被证实可用来治疗BPSDs。虽然早期研究发现EPS(如急性肌张力障碍、类帕金森综合征、静坐不能、迟发性运动障碍)时传统抗精神病药有非常重要的不良反应，但其不良反应在使用合适剂量时也会出现。在比较低等剂量和中等剂量氟哌啶醇与安慰剂的一项研究中，中等剂量的抗精神病药在治疗精神病性症状和精神运动性激越方面疗效更好，但出现EPS的概率更大。在一项比较奋乃静、西酞普兰和安慰剂的研究中，抗精神病药与西酞普兰的疗效相当，优于安慰剂；然而，SSRI不良反应更少。在一项比较西酞普兰和利培酮的研究中得到了与前面研究相似的结果，即两种药物均可减少住院痴呆病人的激越症状和精神病性症状，其中，西酞普兰的不良事件明显较少。不过，在无抑郁的病人中应用抗抑郁药来减轻BPSDs之前还需要进一步的研究。目前，在治疗BPSDs时，更倾向于应用非典型抗精神病药物而不是传统抗精神病药。

2. *非典型抗精神病药*　在典型和非典型抗精神病药的比较试验中，已证实奥氮平和利培酮在有BPSDs、精神分裂症或谵妄的老年病人中与氯丙嗪和氟哌啶醇的疗效相当或优于后者，耐受性比后者好。值得注意的是，非典型抗精神病药EPS的发生率低。还发现用传统抗精神病药治疗的老年病人迟发性运动障碍的发生风险更大。痴呆的认知障碍一般用胆碱酯酶抑制药治疗，如多奈哌齐、利斯的明或加兰他敏；这些药物与非典型抗精神病药同时使用时是安全的。在从这类药物中选择用药时，需要谨慎考虑病人的临床表现和药物的不良反应(表63-3)。

(1)氯氮平：氯氮平是FDA批准的第一个非典型抗精神病药，它是$5HT_{1A}$受体的部分激动药，对多巴胺$D_4$受体的亲和性很高，对肾上腺素受体、胆碱能受体、毒蕈碱和组胺受体有较强的拮抗作用。氯氮平治疗年轻精神分裂症的疗效好，相对无迟发性运动障碍的风险。两个病例报告证明合适剂量的氯氮平可使老年精神病人的症状减轻，一项氯氮平和氯丙嗪的随机、比较临床试验支持这些结果。较低剂量的氯氮平(12.5～50mg/d)治疗帕金森病人中由药物引发的精神症状是安全、有效的。尚缺乏评估氯氮平治疗BPSDs有效性和耐受性的双盲、安慰剂、对照试验。

表 63-3 非典型抗精神病药的剂量、半衰期和不良反应

| 药物 | 剂量(mg/d) | 清除率(半衰期) | 不良反应 |
|---|---|---|---|
| 阿立哌唑 | 10～15 qd 起始;最大 30 | 75～96 hrs | 镇静(缺乏老年资料) |
| 氯氮平 | 25-150 qd | 平均 12 hrs | 过度镇静、癫痫、抗胆碱能作用、粒细胞缺乏、直立性低血压、持久的心动过速、体重增加、糖尿病和血脂异常风险 |
| 奥氮平 | 2.5～10 qd | 平均 30 hrs | 镇静、剂量依赖的抗胆碱能作用、步态障碍、直立性低血压、体重增加风险、高血糖、糖尿病、脑血管事件风险、剂量依赖 EPS、EEG 异常 |
| 喹硫平 | 25～800 qd | 3～6 hrs | 镇静、直立性低血压、体重增加中度风险、糖尿病和血脂异常 |
| 利培酮 | 0.25～1 qd | 平均 20 hrs | 直立性低血压、剂量依赖 EPS,迟发性运动障碍、高促乳素血症、脑血管事件风险、体重增加、糖尿病和血脂异常的中度风险、中度 EEG 异常、轻度镇静、罕见认知影响 |
| 齐拉西酮 | 20 bid | 7 hrs | Q-Tc 间期延延长(缺乏老年资料) |

qd,每天一次;bid. 每天两次;EPS. 锥体外系症状;EEG. 脑电图;Q-Tc. Q-T(心排血量)经心率校正;抗胆碱能作用. 口干、视物模糊、便秘、意识错乱

回顾性研究和病例研究发现这种非典型抗精神病药有效性尚可,但是不良反应明显。氯氮平浓度的增加有剂量和年龄依赖性,在女性中可能较低。这种药物的不良反应非常多,从轻微到严重甚至是致死性的不良反应。常见的不良反应包括过度镇静和癫痫;抗胆碱能作用包括口干、便秘和认知功能受损。粒细胞缺乏是严重威胁生命的不良反应,发生率为 0.38%。需要监测血常规,特别是在老年人群中。直立性低血压这一不良反应在老年人中可增加跌倒和骨折的风险。因此,氯氮平的不良反应限制了它在老年人中的应用。仅限于其他抗精神病药不能缓解症状时使用。

(2)利培酮:利培酮是 $5HT_2$、$D_2$、肾上腺素 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 受体的强拮抗药,组胺 $H_1$ 受体的弱拮抗药,对胆碱能受体作用很小,多种情况下老年病人均可使用。几项随机、安慰剂对照试验,随机、比较试验(与氟哌啶醇、氯丙嗪和奥氮平或奥氮平),非对照或病例研究均表明利培酮可安全有效地治疗 BPSDs。在一项随机、开放标签研究中,病人从一种典型抗精神病药换为利培酮或奥氮平,证实了利培酮比奥氮平治疗老年精神分裂症更加安全有效。同一项对老年精神分裂症患者使用利培酮长效针剂的研究结果相似,对老年人精神分裂症和老年其他精神障碍的非对照研究也表明利培酮有较好的安全性和疗效。

有谵妄症状的老年患者对利培酮反应性和耐受性均较好,这在一项与氟哌啶醇的随机、比较试验及其他支持性非对照研究报告中得到证实。然而也有病例研究表明利培酮可引发谵妄。在帕金森病或路易体痴呆伴发药物导致的精神症状时,即使在低剂量时利培酮的安全性和有效性也尚不确定,部分资料证实其可导致帕金森综合征恶化,所以应慎重应用利培酮治疗这些疾病,并认真监测。另外,尽管证据支持利培酮可应用于年轻双相障碍病人,但缺乏在老年双相障碍病人中使用的资料。在这种情况下,心境稳定剂是首选治疗。当发生严重躁狂或伴有精神病性症状的躁狂时,心境稳定剂一般与利培酮、奥氮平或喹硫平合用。

利培酮和它的活性代谢产物 9-OH 利培酮(帕潘利酮)在特定剂量时出现年龄依赖的浓度升高。因此,老年痴呆病人用药剂量应介于 0.5～2mg/d;起始剂量可为 0.5mg,必须缓慢加量。对无痴呆的老年病人,起始剂量应为 0.25～0.5mg/d,每一周增加 0.5mg,达到最大剂量(低于 4mg/d)。由于利培酮的半衰期为 20～22h,可每天一次用药。常见的初始不良反应为直立性低血压,随着剂量的加大会出现 EPS。

有研究发现,服用利培酮平均剂量 0.96mg/d(SD 0.56mg)的痴呆病人有迟发性运动障碍的发生。然而,这些症状持续 1 年以上的非常少。

利培酮是与高促乳素血症密切相关的非典型抗精神病药，但导致 EEG 的中度异常，它与毒蕈碱受体有限的结合使得其对认知的影响非常小，也有报告其有轻度的镇静作用。使用利培酮比阿立哌唑或齐拉西酮更可能出现体重增加、糖尿病或血脂异常；然而，这些不良反应在服用氯氮平或奥氮平者相对出现更多。

帕潘利酮是最近在北美批准的用于治疗精神分裂症的非典型抗精神病药。估计它的作用、疗效和安全性与利培酮相似，因为它是利培酮的活性代谢产物。另外，作为代谢产物，它对肝的损伤或通过 CYP2D6 的代谢不应影响帕潘立酮的清除；然而，肾功能可影响药物清除率。帕潘立酮的长时释放可使服药时间为每日一次，这样可使依从性差的病人提高服药依从性。因为只有三项小的不包括痴呆病人的试验证据，所以在用于治疗痴呆病人时应特别谨慎。

(3)奥氮平：奥氮平在老年病人中的使用已经过广泛的验证。这一非典型抗精神病药可阻断多种受体，对 $5HT_{2A/2C}$ 有高亲和性，对 $D_{4/3/2/1}$、$H_1$、毒蕈碱受体和 $\alpha_1$ 受体亲和性较弱。随机、安慰剂、对照试验和随机、比较试验(与氟哌啶醇、氯丙嗪和利培酮、利培酮)证实奥氮平可安全有效地治疗 BPSDs。同时，在两项与氟哌啶醇和利培酮的随机、比较试验中，奥氮平治疗更有效、耐受性更好。一项大型的随机、对照试验中发现奥氮平和氟哌啶醇治疗老年谵妄的疗效相当。然而，从其他对照试验中证实了接受奥氮平治疗的痴呆病人会加重认知受损，病例报告发现奥氮平可诱发谵妄。奥氮平治疗帕金森伴药物诱发的精神病性症状的疗效和耐受性还不确定。与安慰剂相比，这种药物并不能显著减少精神症状，但却能加重帕金森综合征，损害日常生活能力。

另一随机研究发现奥氮平和氯氮平的疗效没有差异，比前面介绍的非典型抗精神病药毒性更大。另外，仅有少数开放试验或病例报告是支持性结果，许多试验也表明奥氮平可加重帕金森病或路易体痴呆的运动症状。尽管这种药物治疗年轻双相障碍病人及其他心境障碍是有效和可耐受的，但目前尚缺乏关于奥氮平治疗老年人双相情感障碍的疗效和安全性的资料。因此，当奥氮平用于除精神分裂症之外的疾病及用来治疗 BPSDs 时应谨慎。

治疗精神分裂症、心境障碍或 BPSD 的剂量可从 2.5mg/d 起始增加到 5～10mg/d。在增加剂量前必须进行至少为期一周的用药反应评估。根据奥氮平 30h 的平均半衰期来制定日剂量管理，吸收较好，不受食物摄入的影响。2004 年一项会议回顾了包含服用奥氮平和氯氮平的年轻精神病人或心境障碍病人的资料，一致认为这些药物具有高度引发糖尿病的风险，多数有体重增加，发生血脂异常的风险与其他抗精神病药相当。

然而，老年病人的代谢风险可能不同，特别是患有痴呆时。奥氮平常见的不适主诉是过度镇静和步态不稳，然而，剂量依赖的 EPS、直立性低血压也会发生，一般在老年人使用剂量超过 5～10mg/d 时出现。也有报告服用此药可能会出现 EEG 异常。其他报告的不良反应包括便秘(专门机构的痴呆病人)、剂量依赖的疗效降低(伴 BPSD 的病人)、与利培酮相比的认知影响(老年精神分裂症和痴呆病人)、认知衰退(AD 病人)和谵妄。这些不良反应可能与奥氮平拮抗毒蕈碱受体有关。不良反应可能与浓度较高有关，在老年人、女性、不抽烟者及同时服用抑制 CYP1A2 的药物(氟伏沙明或环丙沙星)者中必须注意。老年人中必须关注认知受损、便秘、糖尿病、糖尿病神经病变、血脂异常、肥胖、眼干燥病或口干燥症，所以奥氮平在老年人中不应作为一线疗法。

(4)喹硫平：这种非典型抗精神病药阻断 $5HT_{1A/2}$、$D_{2/1}$、$H_1$，$\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 受体。与奥氮平一样，喹硫平对 5-羟色胺受体比多巴胺受体亲和性高。另外，喹硫平对胆碱能、毒蕈碱或苯二氮草受体无影响。已发现喹硫平对 BPSDs、有精神症状的老年病人、痴呆和谵妄的治疗有效。在对痴呆或帕金森病人的四项试验中，喹硫平没有显示出比安慰剂更能显著减轻激越或精神行为，而且其中一项实验表明喹硫平治疗组认知衰退更重。喹硫平在药物诱发精神症状和帕金森病中的应用研究支持这种药物的疗效和安全性。然而，一项双盲试验的确报告了服用喹硫平者脱落率高。不过，在有 EPS 高风险的病人的研究数据中表明喹硫平是老年帕金森病或路易体痴呆病人和有迟发性运动障碍病人的一线选择。服用喹硫平起始会引起嗜睡，大多数病人可以很快调整过来。起始剂量

为睡前25mg。最大剂量为25～800mg/d。老年病人一般维持在100mg/d，因为老年人低清除率导致该药浓度较高。它的半衰期为3～6h，一日两次给药。过度镇静和眩晕的主诉使得加量应缓慢进行，EPS风险相对较低。喹硫平和利培酮引起体重增加、糖尿病或血脂异常的风险相当，但是用氯氮平或奥氮平时这些风险较高。

（5）阿立哌唑和齐拉西酮：阿立哌唑和齐拉西酮分别于2002和2001年被FDA批准。虽然浓度增加时能更加完全阻断多巴胺受体，但阿立哌唑是靠部分激动$D_2$受体起作用；齐拉西酮对多巴胺受体、5-HT受体、肾上腺素$\alpha_1$受体亲和性很高，对毒蕈碱和组胺受体亲和性低。这些非典型抗精神病药对血糖、血脂和体重影响很小，因其对毒蕈碱M受体无影响，所以很少引起认知受损。因此，阿立哌唑和齐拉西酮理论上可治疗老年精神病。然而，这些药物在老年人中使用的资料很少。一项用阿立哌唑治疗BPSDs的随机、安慰剂对照试验表明它在减轻精神症状方面疗效很小；10mg/d的平均剂量耐受性较好。它在年轻人中的长半衰期（75～96h）也是用在老年人中必须关注的问题。同样地，老年病人中阿立哌唑口服药的证据局限于病例系列研究和药动学研究。已有两项研究报告肌内注射齐拉西酮的使用方法，未发现心脏毒性或EEG影响。关于阿立哌唑引起Q-Tc间期延长的可能性的顾虑可能限制了它在伴有心血管疾病的老年人中的应用。这两种非典型抗精神病药应作为二线治疗，因为尚缺乏在老年人各种疾病中的进一步研究。

3．不良反应和安全性　老年病人更易发生抗精神病药的不良反应，如过度镇静、心动过速、直立性低血压、抗胆碱能作用（口干、视物模糊、便秘、尿潴留）、恶性综合征、自主不稳定性、色素性视网膜病、体重增加、过敏反应和癫痫。直立性低血压可导致老年人跌倒和骨折，是低效价抗精神病药（氯丙嗪、硫利达嗪）和非典型抗精神病药（氯氮平、利培酮、奥氮平和喹硫平）很可能会引发的不良反应。抗胆碱能作用在低效价传统抗精神病药和氯氮平最常见。迟发性运动障碍和EPS在老年人中也尤为受到关注；与等同剂量的高效价典型抗精神病药（如氟哌啶醇）相比，低效价非典型抗精神病药不容易引起EPS。服用典型抗精神病药的60—80岁的老年人中约有50%会出现EPS或迟发性运动障碍。老年病人使用抗精神病药的剂量要比年轻人低，以减少不良反应的出现。

根据公开报告和一项FDA注意事项，用非典型抗精神病药治疗的BPSD老年病人的死亡率是安慰剂组的将近2倍（12周时，安慰剂组死亡率2.6%，非典型抗精神病药治疗组4.5%）。服用抗精神病药病人心脏猝死的风险也增加，尤其是服用硫利达嗪者。有些研究反驳了是否非典型抗精神病药会比典型抗精神病药减少跌倒或EPS的发生，尤其是使用较高的药物剂量时。典型抗精神病药可能会降低脑血管事件、静脉血栓栓塞或胰腺炎的风险；可是几项meta分析和药物流行病学研究证实，这些药物与非典型抗精神病药引起糖尿病、脑血管事件、卒中或死亡的风险相似或更高。由于缺乏关于抗精神病药安全性的一致意见，药物替换资料缺乏，临床医师在给病人提供治疗时必须考虑风险/获益比，进行个体化治疗。对痴呆中激越和焦虑的治疗评估来自一项非典型抗精神病药的安慰剂对照研究的Meta分析，需要治疗数为7-12，需要危害数为44-118。在治疗特殊精神障碍时，充分考虑到每种药物的资料和不良反应也非常重要。

## 五、心境稳定剂

目前严重缺乏心境稳定剂在老年病人中的随机、对照试验研究。由于它们的潜在毒性、严重不良反应和与其他药物的相互作用，这类药物被认为是高风险的。然而，锂盐仍旧被作为治疗老年人双相障碍的处方药。锂盐是否应作为心境障碍和躁狂的一线用药尚有待认定。抗惊厥药也被作为痴呆伴发激越的治疗药物。

1．锂盐　碳酸锂已证实可用于老年躁狂病人的急性和预防性治疗。然而，锂盐在老年人中的使用应特别注意。肾功能随着年龄的增长而减退，锂盐通过肾的清除能力也减退，这增加了老年人对不良反应的敏感性和锂中毒的风险。老年人中常见的躯体疾病如肾功能障碍、低钠血症、脱水和心力衰竭也可增加锂盐的毒性。肾脏清除率因噻嗪类抗利尿药、血管紧张素转化酶抑制药和NSAIDs的使用变得更加复杂。因此，老年病人应保持较低的锂盐血浓度。给药后（150～

600mg/d)12h内应监测浓度,安全有效的浓度为0.4～0.8mmol/L(mEq/L)。

锂盐常见的不良反应包括恶心、手震颤和尿频,毒性作用包括快速震颤、言语模糊、共济失调、意识错乱和嗜睡。成年人在1.5～2mmol/L时可出现毒性反应,老年人在1.0mmol/L时即可表现出毒性反应。锂盐的毒性使得关注躯体状况非常必要,因为它可导致死亡或持续的神经系统功能异常。必须注意电解质监测和心电图结果,在老年人还要监测锂盐浓度。锂盐引起的肾受损应通过血肌酐水平和尿渗透压监测,锂盐引起的甲状腺功能减退需每6个月通过促甲状腺激素浓度来监测。还必须考虑到影响肾脏清除率的药物间相互作用来避免毒性(表63-4)。

表63-4 药物与锂盐的相互作用

| 分类/药物 | 毒性风险 |
|---|---|
| 胆碱酯酶抑制药 | ACEI/ARBs:锂盐毒性 |
| | 毒性是通过 $Na^+$ 耗竭 |
| 卡马西平 | 神经毒性(共济失调、震颤、恶心、呕吐、腹泻、耳鸣) |
| 钙通道抑制药(如地尔硫䓬、维拉帕米) | 神经毒性 |
| 氟哌啶醇 | 神经毒性、脑病(导致不可逆脑损伤) |
| 利尿药 | 肾清除率降低导致毒性 |
| MAOIs | 致死性恶性高热 |
| 甲基多巴 | 神经毒性 |
| 甲硝唑 | 锂毒性(罕见) |
| | NSAIDs:锂毒性 |
| 吩噻嗪类 | 神经毒性 |
| 苯妥英 | 锂毒性 |
| SSRIs | 神经毒性(特别是氟西汀和氟伏沙明) |
| 西布曲明 | 5-HT综合征 |
| 三环类抗抑郁药 | 神经毒性 |

ACEI. 胆碱酯酶抑制药;ARB. 血管紧张素阻滞药;MAOI. 单胺氧化酶抑制药;NSAIDs. 非甾体消炎药

2. 抗惊厥药 双相障碍可用抗惊厥药治疗。恶劣心境或快速循环的双相障碍病人实际上可能对抗惊厥药的反应优于锂盐。痴呆或其他神经系统疾病伴发的躁狂也同样对抗惊厥药反应较好。

(1)丙戊酸盐:丙戊酸盐的抗惊厥活性被认为是通过增加中枢神经系统γ-氨基丁酸(GABA)的浓度实现的。通过对老年双相病人和痴呆伴发激越的病例研究,表明了丙戊酸盐的耐受性。然而,四项安慰剂对照试验通过证明丙戊酸盐不能比安慰剂更能减轻痴呆的激越症状来反驳了上述证据。丙戊酸盐由丙戊酸、双丙戊酸钠和一种持续释放制剂等成分制备而成。丙戊酸钠是最常推荐使用的,初始剂量250mg,一日两次。可分两到三次增加到500～2000mg/d。有效和可耐受的血浆浓度是200～700mmol/L(35～100mg/ml)。常见的剂量依赖不良反应包括震颤、恶心、体重增加、手震颤、可逆的肝功能和血氨水平升高,在老年人中低药物水平时应特别关注是否有血小板减少。罕见肝衰竭和胰腺炎。丙戊酸盐主要通过线粒体β氧化来代谢,较少通过CYP450酶系统代谢。丙戊酸盐与卡马西平、拉莫三嗪、地西泮、苯巴比妥或扑米酮同时给药可增加这些药物的浓度。丙戊酸盐与卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯或苯妥英合用时会降低丙戊酸盐的浓度。丙戊酸盐与氟西汀和红霉素有协同作用,使其效应放大。

(2)卡马西平:该类药物抑制反复激活的 $Na^+$ 通道,能起到抗癫痫作用。在年轻病人,卡马西平已证实可治疗或预防急性躁狂发作。与安慰剂相比,这种药物有减少伴有痴呆的病人的激越和攻击症状。在老年病人中,卡马西平浓度超过38mmol/L(9mg/L)时可出现较高的不良反应风险,包括恶心、眩晕、意识错乱、共济失调、中性粒细胞减少、肝毒性、白细胞减少、粒细胞缺乏和药物相互作用。卡马西平的清除率随年龄增长而降低。它主要通过CYP3A4代谢,抑制这一同工酶的药物(如大环内酯类抗生素、抗真菌药、某些抗抑郁药)可导致卡马西平达到毒性浓度;相反地,诱导CYP3A4的药物(如苯巴比妥、苯妥英和卡马西平)会降低由这种同工酶代谢的药物的浓度。

(3)加巴喷丁和普瑞巴林:加巴喷丁不良反应较弱,用来减轻焦虑和神经性疼痛症状。尽管在临床上常用于治疗双相情感障碍或痴呆病人,但还没有试验确立这种药物在这些病人的疗效。它

通过肾排泄。肾损害可导致共济失调、不随意运动、思维破裂、兴奋和过度镇静。在老年病人中，推荐初始剂量 100mg，每日 2 次。普瑞巴林是加巴喷丁的有力继承药物。尽管它的药动学较好，但没有老年人使用这种药物的证据。它在老年人中可能对治疗神经痛有效。

(4)拉莫三嗪：FDA 批准拉莫三嗪用来预防治疗抑郁症、躁狂症或双相情感障碍的混合发作。拉莫三嗪已被证明在老年双相情感障碍病人中疗效优于安慰剂。老年人剂量以 25mg/d 治疗 2 周，随后 2 周 50mg/d，然后维持 100mg/d 一周，再增加至 200mg/d。然而，在同时服用丙戊酸盐的病人，拉莫三嗪的增加减少，目标剂量减半，因为丙戊酸盐可增加拉莫三嗪的血药浓度。拉莫三嗪不会增加体重，老年人中常见的不良反应包括嗜睡、头痛和皮疹。出现任何与拉莫三嗪使用有关的皮疹或过敏迹象，必须停药并立即评估病人状况。虽然罕见，但仍有 0.3%的成年人发生严重的皮疹，如 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症。减少拉莫三嗪的增加剂量可降低皮疹风险。

## 六、抗焦虑药

1. 苯二氮䓬类和非苯二氮䓬催眠药　老年人的焦虑和失眠常用苯二氮䓬类药物来处理。但是必须考虑到这些药物的药动学特点，因为老年人的新陈代谢显著下降，因此，苯二氮䓬类药物的长半衰期导致药物的蓄积，并很可能增加不良反应。虽然 SSRIs 和文拉法辛的应用越来越多，但治疗老年焦虑障碍时中间代谢产物作为首选。一项关于老年人镇静催眠药的 meta 分析表明苯二氮䓬类显著的不良反应远大于相对小的、短期的获益。不良反应包括日间过度镇静、跌倒风险和精神运动性行为，即使低剂量时也会发生。长期使用高剂量的苯二氮䓬类药物突然停药时会有撤药反应，包括焦虑、失眠、震颤、心动过速、谵妄、精神症状或癫痫。有重度打鼾(睡眠呼吸暂停综合征)、痴呆或同时使用其他镇静药或乙醇的老年病人不应给苯二氮䓬类药物。劳拉西泮和奥沙西泮不影响 CYP450 同工酶，无药物间相互作用。奥沙西泮的吸收变异性使得劳拉西泮成为优选的镇静药。劳拉西泮应低剂量给药，0.5mg/d，不应超过 2mg/d。

2. 丁螺环酮　抗焦虑药丁螺环酮不会导致过度镇静、不会成瘾，并且老年焦虑病人耐受性较好。它是 $5HT_{1A}$受体的部分激动药，对苯二氮䓬类/GABA 受体无亲和性，可能对治疗易跌倒、意识错乱或慢性肺病的老年 GAD 病人特别有用。丁螺环酮的一个劣势是起始剂量用药后的 1～3 周抗焦虑作用不是很明显。这种药物也可能会导致眩晕、头痛和神经过敏。丁螺环酮的起始剂量为 5mg，每日 3 次。每周递增 5mg，最大日剂量为 60mg。它在老年人中的药动学与年轻人相似，性别间也相似。然而，同时使用维拉帕米、地尔硫䓬、红霉素或伊曲康唑会提高丁螺环酮的浓度，与 SSRIs 同时给药会引起 5-HT 综合征。

## 七、总　结

老年人精神障碍常合并躯体疾病，需服用多种药物。因此，就像其他类药物一样，抗精神病药在老年人中的应用非常复杂。老年病人用抗精神病药物时会有更多的不良反应，并且比年轻人更加严重。医生必须考虑每个病人的风险获益比，使老年病人抗精神病药物的应用个体化。另外，健康专家必须考虑到药物的特殊不良反应，来确定病人同时使用其他药物的安全性。不应忽视老年抑郁、焦虑或精神病对日常生活能力、认知能力、收容入院或死亡率的影响。这些疾病当与躯体疾病共存时就变得更加复杂，增加了照料者的负担。尽管疗效资料有限，但临床及研究表明，许多老年人在使用精神活性药物的情况下能够维持较高的生活质量。虽然抗精神药物在老年人中的使用存在争议，但药物治疗是许多异常行为和精神疾病的一个重要工具。

### 参考文献

[1] Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Psychorropic prescription use by communiry dwelling elderly in the United States. J Am Geriatr Soc.2003;51(5):671-677.

[2] Bigos KL, Bies RR, Pollock BG. Population pharmacokinetics in geriatric psychiatry. Am J Geriatr Psychiatry.2006;14(12):993-1003.

[3] Dalton SO, Sorensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it infiuence prescribing? CNS Drugs. 2006;20(2):143-151.

[4] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambuIatory setting. J Am Med Assoc.2003;289:1107-1116.

[5] Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, et al. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibirors in the elderly. Am J Psychiatry.2006;163: 813-821.

[6] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reaaions in the elderly? Br J Clin Pbarmacol 2007;63:177-186.

[7] Looper KJ. Pocential medical and surgical complications ofserotonergic antidepres-sants. Psychosomatics.2007;48 (1) : 1-9.

[8] Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. J Clin Pbarmacol 2005;45:1106-1122.

[9] Lotrich FE, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serotonin transporter genorype interacts with paroxetine plasma levels ro influence depression treacment response.J Psychiatry Neurosci.2008;33(2):123-130.

[10] Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, et al. Clinical pharmacokinetics of atypicaI antipsychotics: a crirical review of the relationship berween plasma concentrations and clinical response. Clin Pharmacokinet 2007;46(5):359-368.

[11] Motcram P, Wilson K, Strobl J. Ancidepressants for depressed elderly. Cochrane Databazse Syst Rev. 2006; (1): CD003491. doi: 003410. 001002/14651858:CD14003491.

[12] Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associared with dementia. Am J Geriatr Psychiatry.2007;15:942-952.

[13] Reuben DB, Herr KA, Pacala JT, Pollock BG, Potter JF, Semla TP. Geriatrics At Your Fingertips.9th ed. New York, New York: The American Geriatrics Sociery;2007.

[14] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of deach wirh arypical ancipsychoric drug treatment for dementia: meca-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Am Med Assoc. 2005; 294 (15): 1934-1943.

[15] Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, er al. Effecriveness of atypical anripsychotic drugs in patients wirh Alzheimer's disease. New Engl j Mea. 2006;355 (15):1525-1538.

[16] Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological trearment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. J Am Med Assoc. 2005;293(5):596-608.

[17] Snowdon J, Day S, Baker W. Current use of psychocropic medication in nursing homes. Int Psychogeriatr.2006;18(2):241-250.

[18] Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly Drugs Aging 2002;19(4):299-320.

[19] Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, et al. Tolerabiliry of hypnosedacives in older patients. Drugs Aging 2002;19:529-539.

[20] Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations. Am J Geriatr Psychiatry. 2004; 12(4):342-357.

# 第 64 章　脑血管疾病

原著　Eric Edward Smith, Ferdinand Buonanno, Aneesh Bhim Singhal, J. Philip Kistler
译者　毕晓莹　丁素菊　仇一青　胡　震



尽管脑血管疾病是美国继心脏病和癌症之后的第三大死亡原因，但它仍然是导致残疾的一个最重要的原因。其中一些病理过程导致颅内外动、静脉的梗死或出血，从而引起缺血性卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)和(或)出血性卒中等脑血管疾病。不管是 TIA、缺血性或出血性卒中，对急性、慢性或预防性治疗的前提是明确诊断。诊断的确立不仅要阐明患者是缺血性卒中、TIA 还是出血性卒中，还必须定位和定性地阐明造成卒中的具体动脉或静脉的病理过程，并说明侧支循环的性质(图 64-1、图 64-2)。本章的重点是确定病理过程以及在其基础上合理地进行药物治疗、手术治疗或制定预防策略。根据其确切的病理生理过程，在逻辑上可划分为原发性缺血性卒中和(或)原发性出血性卒中以及 TIA 等几种亚型。

## 一、缺血性卒中或 TIA 亚型

1. *病理和临床表现*　重要的是要认识到缺血性卒中和 TIA 在动脉病理基础上有共同的病理生理基础。所谓“卒中”和“TIA”不再是针对某一具体治疗策略的诊断，正如“发热”和“腹痛”一样。正如初级保健医生治疗肺炎球菌肺炎引起的发热或胰腺炎引起的腹痛一样，应该将治疗缺血性卒中或 TIA 潜在的动脉病理生理过程作为治疗策略的重点。术语“脑血管意外”应该废除，而“TIA”和“缺血性卒中”应确定其病理生理亚型。缺血性卒中和 TIA 大致可分为 4 个亚型，即大血管动脉粥样硬化(15%)、栓塞(57%，心脏、升主动脉或未知的来源)、腔隙性(25%)其他(3%)，如动脉夹层、静脉窦血栓和动脉炎。各种缺血性卒中

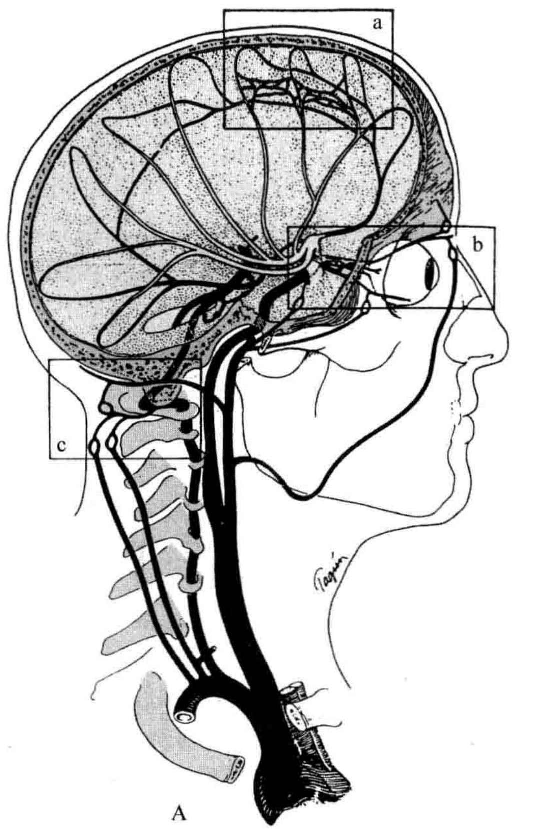



图 64-1　(A)心脏从右侧到大脑的主要动脉走行。同时显示对脑缺血有代偿作用的侧支循环(a、b 和 c)。没有显示侧支循环的 Willis 环。a. 大脑前、中动脉远端分支的吻合，称为周边区域或流域吻合途径。请注意，他们也发生在后循环与和大脑中动脉大脑前、后动脉之间；b. 颈外动脉和颈内动脉分支通过眼周血管进行吻合；c. 颈外动脉和枕动脉的肌支与远端椎动脉吻合。请注意，枕动脉起源于颈外动脉，从而使重建的血流从颈动脉循环流向椎动脉

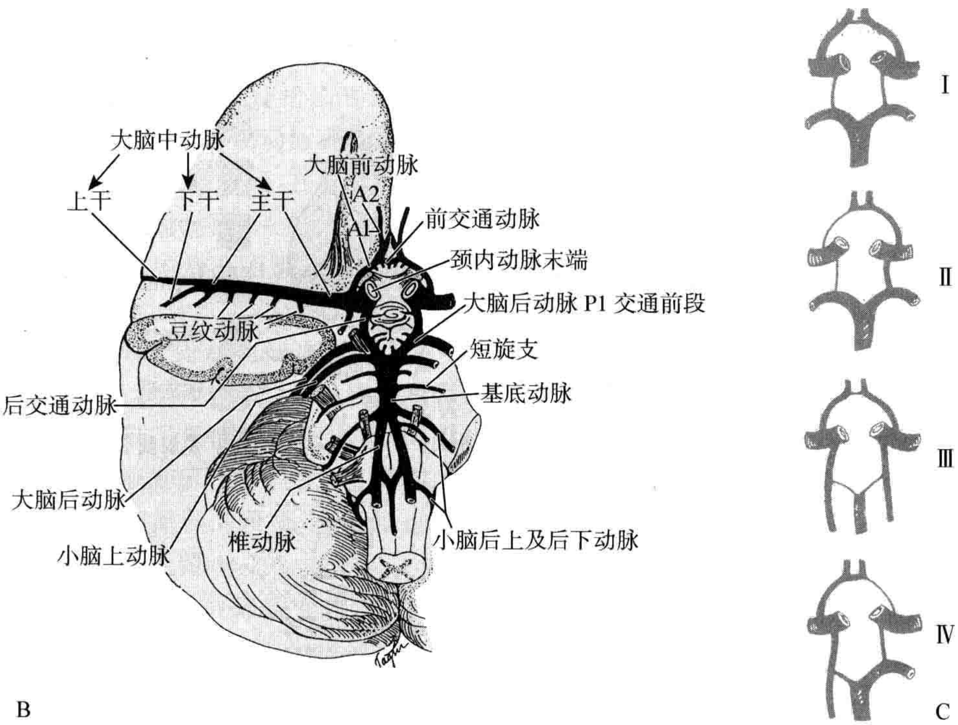



**图 64-1(续)** (B)显示脑干、小脑、下右额叶、颞叶横断面。显示椎-基底动脉系统的主要分支。椎-基底动脉延髓和脑桥的穿支动脉未显示。显示大脑中动脉及豆纹动脉和 Willis 环与小深穿支动脉;(C)罗马数字Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ代表了 Willis 环的一些变异,可能由一个或多个组成动脉闭锁造成的

或 TIA 亚型的病理生理原因在美国国立卫生研究院(NIH)的数据库中发现的不同种族群体各不相同。非裔美国人发生腔隙性卒中和动脉粥样硬化性卒中的风险相对较高,尤其是颅内动脉粥样硬化引起的动脉粥样硬化性卒中。

当一个患者出现短暂或持续局灶性神经系统症状或体征时,其病史、辅助检查、神经系统查体表明是卒中,甚至认为可以据其推定病理生理亚型。这种推定的 TIA 或卒中病理生理亚型需要立即进行颅内、外动脉系统无创评估,尤其是针对可疑病变区域的供血动脉,包括从主动脉弓到缺血或梗死的局部大动脉。先是主干动脉的病理(或缺乏),然后确认亚型,即大血管动脉粥样硬化、栓塞、腔隙性和其他。常常由于栓子碎裂、脱落,离开了主干血管,或者可能已进入了一个分支血管而不能显示出来,如图 64-2 所示。在这种情况下,栓塞只表现为一个特定区域的梗死。当一个小梗死发生在单一大脑深穿支血管供血区域(如可能起源于基底动脉、大脑中动脉主干或 Willis 环),就可以诊断为小血管腔隙性卒中。为了明确假定的临床病理诊断,在急性或亚急性期单靠 CT 扫描是不够的。CT 对于急性脑出血有几乎完美的灵敏度(接近 100%),对于急性蛛网膜下腔出血也有良好的灵敏度(约 90%),但对于急性缺血性脑梗死灵敏度却非常低。非增强 CT 在症状出现后的 12～14h 不能显示梗死灶;此外,只是涉及幕上皮质的梗死或颅后窝的梗死会被颅骨的影像干扰。因此,在根据病理过程制定具体的治疗计划前应该行增强 CT 血管造影、磁共振成像(MRI)与磁共振血管成像以及颈动脉

双功能多普勒和经颅多普勒检查来了解主干血管的情况(图 64-2)。只有了解了这些主干血管的病理情况,才可以妥善制定治疗方案,不管是溶栓、抗凝、抗血小板、介入性治疗,还是外科手术治疗。以下内容主要介绍 4 个缺血性卒中和 TIA 亚型以及颅内及蛛网膜下腔出血的病理过程和临床表现,讨论从拟诊到临床确诊的过程。基于 TIA 或卒中的不同亚型及其致病的病理过程,阐

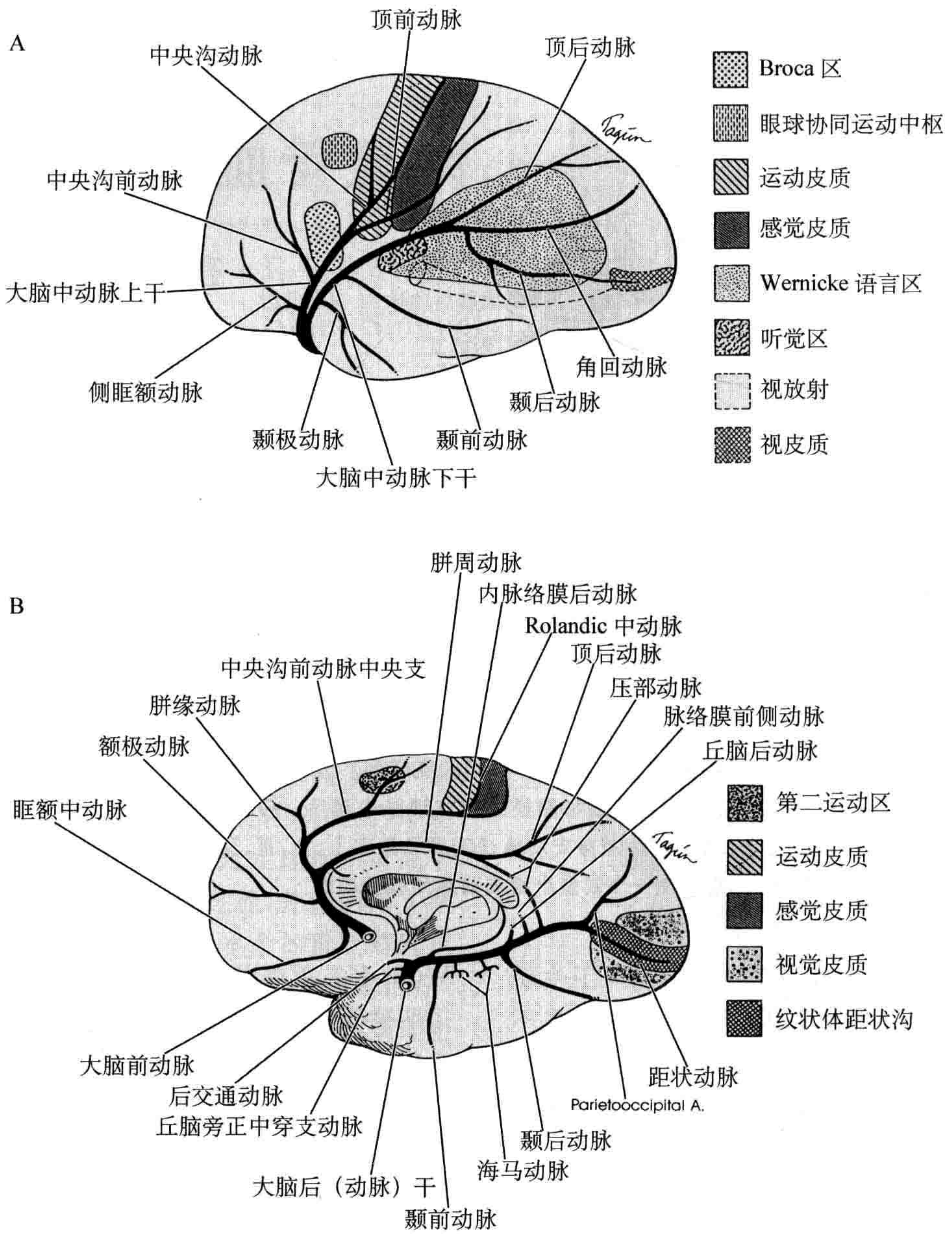



**图 64-2　(A)大脑半球外侧面，显示了大脑中动脉及其分支分布和脑功能定位的主要区域。注意大脑中动脉进入主要和次要区域的分支；(B)大脑半球内侧面，显示了和大脑前动脉及其分支分布和脑功能定位的主要区域**

述急性期、亚急性期和预防性治疗策略。

(1)大血管动脉粥样硬化卒中/TIA 亚型：在美国国立卫生研究院卒中数据库中，动脉粥样硬化性脑血管病只占所有缺血性梗死的 15%。动脉粥样硬化好发于以下 4 个颅内外动脉(图 64-1)，即颈内动脉起始段、颈内动脉虹吸段、大脑中动脉主干、椎-基底动脉交界处。虽然颈总动脉起始段和椎动脉也常出现动脉粥样硬化，但他们往往与卒中或 TIA 关系不大。对于每个动脉粥样硬化高发血管，有两种机制导致卒中或 TIA，即动脉粥样硬化斑块的血凝块形成不仅使血管闭塞，而且产生小的栓子碎片，阻塞更远端的血管，就是动脉到动脉的栓塞或血栓流到远端血管；动脉粥样硬化使血管狭窄，导致血流量减少，而 Willis 环却不能够补偿，这就导致了低灌注卒中或 TIA。一般来说，动脉粥样硬化狭窄到一定程

度，即达到70%或更大直径的狭窄或闭塞率，使整个动脉段的血流压力减少，从而导致动脉到动脉的栓塞或低灌注卒中。TIA是指出现的神经系统症状在24h内完全消失。在动脉到动脉的栓塞中，症状可能会持续的时间较短，在低灌注性短暂性脑缺血事件，持续时间可能从数分钟到一个小时或更长时间不等。尽管有相应的临床症状，但通常情况下，动脉到动脉或低流量的短暂性脑缺血事件可能只与MRI提示的缺血区域相关。在这种状况下，卒中症状随之而来，这是因为动脉到动脉的栓子碎片流到了低灌注的颅内血管，或者因为血凝块随着血液流动堵塞了血管。典型的例子发生于颈内动脉起始段的狭窄，血凝块进入大脑中动脉远端（图64-1、图64-2）。

低流量卒中或TIA在颈部病变较少，因为Willis环提供远端循环代偿。动脉粥样硬化疾病导致的低流量卒中或TIA更容易发生在远端椎动脉和基底动脉中。同样，当大脑中动脉主干的粥样硬化超过了Willis环的代偿能力时，低流量卒中或TIA发生频率就开始增加了。70%的人Willis环是不完整的，有一个或更多的连接动脉闭锁或功能不全（图64-2），在这种情况下，低流量卒中或TIA可能就源于从颈内动脉起始段、岩段或虹吸段的动脉粥样硬化处。由于溶栓疗法的出现，急性脑卒中的诊断和治疗策略与亚急性卒中或TIA明显不同。对所有亚型的缺血性卒中的急诊治疗策略将在本节最后讨论。对于亚急性卒中或TIA，其不同病理亚型最佳的评估和处理方法在以下几节概述。

①前循环的动脉粥样硬化疾病（起源于颈内动脉及其主要分支，以及颈总动脉）。在此动脉区域，动脉粥样硬化最常出现在颈总动脉分叉处，通常源于颈内动脉后壁。

颈内动脉：大多数情况下，颈内动脉粥样硬化使血流量减少了70%以上就开始出现症状，留下直径1.5mm的残腔，狭窄到这个程度时管腔压力开始下降，这时栓塞或低流量TIA和缺血性卒中就同时发生了。火山口型的溃疡引起的血栓可引起50%～70%的狭窄，但这种情况不多见，轻度狭窄更少见。如果动脉粥样硬化引起颈内动脉段的血栓，则可以出现动脉到动脉的栓塞。有时，栓子在流动过程中没有引起栓塞而到达了眼动脉段，引起单眼失明，甚至到达更远端的大脑中动脉段，引起严重的、完全的大脑中动脉梗死。

动脉到动脉的栓塞症状是可变的，取决于栓塞的远端分支侧支循环建立的程度。大脑中动脉区域是最常受影响的。确切的临床表现取决于缺血的确切位置，无论是在眼动脉、大脑中动脉或脉络膜前动脉区域。短暂的单眼模糊或失明常伴有黑矇或视力下降，表明眼动脉区域缺血。其他区域缺血的相关症状，下文将分别进行讨论。

颈内动脉狭窄引起的低灌注较动脉到动脉的栓塞少见，常发生于以下两种情况，即病灶血流动力学变化显著，严重程度足以引起整个病变区域血流压力减低，一般是残余管腔直径小于1.5mm；Willis环或颈外动脉眼支的代偿不足，导致大脑中动脉区域或一侧或双侧大脑前动脉血流压力减低。如果有颈内动脉闭塞，而远端侧支循环很少，就有可能出现一个完整的大脑中动脉综合征。如果大脑后动脉（PCA）直接来自颈内动脉，即“原始大脑后动脉”，在大脑后动脉区域可能也存在类似的低灌注情况。如果Willis环完整，没有血栓栓塞，那颈内动脉闭塞可以没有症状。

在颈内动脉虹吸段粥样硬化疾病发生较少，但TIA和卒中的生理机制与颈内动脉粥样硬化疾病是同一类型；相反，大脑中动脉粥样硬化病变主要导致低流量TIA或卒中。大脑中动脉来源的栓子栓塞中动脉分支比较少见，栓子也比较小。颈总动脉狭窄很少引起症状，但如果有发生时，那常常是因为颅内动脉远端的栓塞。

大脑中动脉：大脑中动脉区域症状可以分为主干供血区（M1段；参见图64-2）和分支供血区或皮质血管缺血造成的症状（图64-1、图64-2）。当大脑中动脉干由溃烂性动脉粥样硬化斑块或动脉到动脉的血栓引起梗死，就可能出现一个完整的大脑中动脉闭塞症状。因为大脑中动脉的小穿支（豆纹动脉）供应的基底神经节和内囊缺血导致完整的偏瘫，涉及面部、上下肢。大脑半球受到影响时眼球向缺血侧凝视。此外，大脑中动脉的上下分支供应的皮质缺血可导致完全或部分性失语（优势半球）或忽视和工作不能（非优势半球）。具体涉及哪个皮质由闭塞程度和皮质侧支循环所决定（图64-1）。较小的栓子可引起大脑中动脉某一个近端或远端分支缺血症状，或部分分支缺血

症状。在近端分支可能会导致单侧手,手和胳膊,或手手臂和肩膀的乏力,单侧面瘫或者失语。远端分支栓塞缺血综合征包括读、写、听觉语言理解力下降或者失语,没有四肢无力症状。远、近端分支缺血都可以导致失语。左侧视觉忽视主要发生在非优势半球症状,但优势半球症状也可出现右侧视觉忽视。

当颈内动脉闭塞而缺乏足够的远端侧支循环时就出现低流量综合征,它们包括短暂的髋关节和肩无力、上肢和下肢无力、言语不流利、面部或舌麻木或瘫痪,其中许多是相似的,是一种固定的模式。低流量引起皮质梗死往往发生在大脑中动脉远端分支,发生在他们与大脑前或大脑后动脉皮质支吻合之前,或者在豆纹动脉远端区域,影响深部脑白质。

大脑前动脉:大脑前动脉分为两个部分:Willis 环部分(A1 段或主干段)及交通后段(A2)是前交通动脉以远部分(图 64-1)。A1 段发出一些深穿支动脉,供应内囊前肢、前穿质、髓前下丘脑和尾状核头部的后部。往往栓塞比动脉粥样硬化更容易导致这些部位的缺血。如果左、右两个大脑前动脉的 A2 段是从同一侧的大脑前动脉 A1 段发出(这是一种常见的解剖变异),就会导致双侧半球同时发生症状,比如双下肢无力。A2 的部分阻塞最常见的症状是下肢无力,小便失禁,有时当双侧 A2 部分受到影响可出现意志力丧失、步态失用征、强握征。

脉络膜前动脉:此动脉起源于颈内动脉,供应内囊后肢和传递膝距束纤维的后外侧白质。完整的临床综合征包括对侧偏瘫、偏身感觉障碍和偏盲。该区域也是由大脑中动脉穿支血管和后交通动脉和脉络膜后动脉供血,缺血一般不严重,患者预后较好。

颈总动脉:颈总动脉血栓形成或动脉粥样硬化病变时所有颈内动脉狭窄或闭塞的神经系统症状都可以发生。但是,颈总动脉发生的短暂性脑缺血或缺血性脑卒中的疾病远远低于颈内动脉。双侧颈总动脉闭塞可能会导致眩晕、经常性的意识丧失、双侧视物模糊、头痛、虹膜萎缩、动静脉畸形、虹膜新生血管、视神经萎缩以及下颚肌肉无力。它们都与一个不完整的主动脉弓综合征有关,并与颈动脉、锁骨下动脉和无名动脉狭窄或闭塞的各种组合有关。

②大脑后循环的动脉粥样硬化疾病:椎-基底动脉和大脑后动脉及其分支。和前循环一样,后循环的动脉粥样硬化也有些高发部位,最常发生在椎动脉远端和基底动脉近中段(图 64-1)。

椎动脉和小脑后下动脉:远端椎动脉或其主要分支小脑后下动脉(PICA)的梗死可能是由于动脉粥样硬化或近端动脉和心脏来源的栓塞。其中任何一个动脉闭塞都可以导致延髓外侧的梗死。在椎动脉动脉粥样硬化性卒中当中出现 TIA 或轻度卒中,往往预示会出现更大、更完全的卒中。症状和体征各有不同,但最常见的包括眩晕,恶心和呕吐,声音嘶哑,吞咽困难,同侧面部麻木、同侧面部和对侧肢体痛、温觉受损,同侧霍纳综合征和同侧肢体共济失调。如果小脑上动脉侧支循环不够,PICA 供应的小脑后下部也有可能梗死。椎动脉闭塞导致的梗死和 PICA 闭塞导致的梗死没有解剖学上的异常,除了后者可更多地导致绳状体的梗死以外。尽管如此,小脑的参与并不会明显改变临床症状,除非形成小脑水肿使颅后窝压力增高,会进一步导致意识障碍和死亡。尽管小脑水肿可以使用渗透性脱水药,如甘露醇,但必要时仍需行手术减压。

基底动脉:TIA 通常预示着基底动脉粥样硬化导致闭塞以及由此导致严重的脑干梗死。椎动脉远端和和基底动脉的 TIA 症状较颈动脉系统更为复杂,因为涉及许多不同的神经结构。此外,基底动脉的小穿透支或椎动脉分支或椎-基底动脉本身病变都可以导致脑干的 TIA。基底动脉穿支病变包括近端小分支血管的动脉粥样硬化和更深的脑干小血管的脂质透明变性(见本章后面的"腔隙性梗死/TIA 亚型")。一般来说,小血管病变造成的危害小于基底动脉主干病变,因此,当发生 TIA 或急性脑干梗死时,确定病变是位于基底动脉还是较小的一个分支是非常重要的。基底动脉分支的疾病产生单侧梗死而基底动脉本身的疾病通常导致双侧梗死。短暂的头晕、复视、构音障碍和口周麻木强烈表明基底动脉存在供血不足。其他症状发生较少,包括全身乏力、步行不稳、慌张步态。如出现凝视麻痹或核间眼肌麻痹伴同侧感觉丧失或无力则意味着脑桥双侧缺血性脑梗死,由此排除单穿支病变。

有许多分支闭塞综合征已经明确了，其他的还有待临床验证。单侧脑干梗死综合征通常涉及同侧头面部症状的组合，从脑神经核到各分支以及对侧肢体体征和同侧交叉到对侧的传导束，例如皮质脊髓束或脊髓丘脑束。在这两种情况下，基底动脉或其分支病变引起的神经症状可能会有波动性，这通常是低流量型梗死；动脉到动脉的栓塞引起的 TIA 往往比较少见，通常是从近端或远端椎动脉粥样硬化病变脱落下来的栓子掉到远端小分支；而动脉到动脉的栓塞引起的 TIA 或轻微梗死中，缺血事件是单一的症状，不太可能会出现波动。

基底动脉的主要分支-小脑前下动脉、小脑上动脉、大脑后动脉：这些基底动脉主要动脉分支有他们自己独特的病理生理表现。它们最常见的原因是近端基底动脉或近、远端的椎动脉粥样硬化来源的动脉到动脉的栓塞。较少来源于主动脉或心源性栓子。主要源于动脉粥样硬化闭塞造成的卒中或 TIA 则很少见。

小脑上动脉：小脑上动脉闭塞可导致一个或多个以下症状，即同侧小脑性共济失调（由中或上小脑脚，或齿状核缺血造成），恶心和呕吐，构音障碍和对侧肢体、面部痛温觉丧失（脊髓和三叉丘脑束缺血造成）以及患侧上肢共济失调震颤。霍纳综合征、部分耳聋和腭肌阵挛可能很少发生。局部症状经常发作。

小脑前下动脉：小脑前下动脉闭塞产生的梗死不尽相同，因为这个动脉大小随着 PICA 的大小成反比变化。它供应中桥脑侧面、中小脑角、小脑、耳蜗和迷路。主要症状可能包括同侧耳聋、面瘫、眩晕（旋转性头晕）、恶心、呕吐、眼球震颤、耳鸣、耳聋、小脑共济失调、霍纳综合征和侧方凝视麻痹，对侧肢体痛、温觉障碍。动脉起始段的闭塞可能会出现锥体束征。

基底动脉正中支和短周支：基底动脉 5～7 短周支的一个分支闭塞可影响脑桥、中脑、小脑上脚横向的 2/3 区域。基底动脉 7～10 正中支的一个分支闭塞可影响脑桥内侧的一个楔形区域。许多伴有脑神经症状和交叉瘫的脑干综合征都已获得人名命名，其他的还有待描述。

大脑后动脉：基底动脉顶部发出，每个大脑后动脉分支可分为两个部分，每部分有其独特的临床病理生理综合征。交通前段从基底动脉顶端开始，到后交通动脉，发出穿支到下丘脑，丘脑和中脑；交通后段从后交通动脉开始，供应内侧颞叶和枕叶内侧远端。约有 20%一侧或双侧大脑后动脉交通前（P1）段闭锁。在这种情况下，交通后（P2）段由颈内动脉通过后交通动脉供应。大多数缺血性综合征、TIA、卒中都是由于栓子（动脉到动脉、心源性或未知源性）流到了交通前段和后段或其分支引起的。

交通前段大脑后动脉综合征：包括中脑、下丘脑和丘脑症状，具体看栓子是堵塞在基底动脉的顶部还是左侧或右侧交通前段主干还是交通前段的穿支动脉。基底动脉闭塞最严重的后果是导致网状激活系统和中脑双侧皮质脊髓束受损，造成昏迷和四肢瘫痪。但是，另一方面，由于分支侧支循环很多，通常保留第三对脑神经和对侧运动或感觉完整。有一个正常的解剖变异，其中一个单独的大内侧脑动脉（佩什尔动脉）向上供应双侧的下丘脑和中脑的一部分。这个血管闭塞可引起导水管周围灰质和中脑网状结构受损，导致双侧上睑下垂、上视不能和意识障碍。如果只有单独一个交通前段大脑后动脉闭塞则导致小血管腔隙性梗死（见后面一章阿尔茨海默病）。

交通后段大脑后动脉综合征：包括内侧颞叶的皮质分支（可导致记忆丧失和精神错乱）以及枕叶内侧支（引起同侧视野缺损）。大脑后动脉和大脑中动脉远端供血区缺血可引起视觉障碍症状，包括无法识别面孔和图片或不能把几个图像整合成一个完整的物体（巴林特症）。

（2）腔隙性梗死/TIA 亚型（小血管疾病）：是由 C. Miller Fisher 从脑干的连续切片中所定义的，腔隙性梗死是由 Willis 环、大脑中动脉、基底动脉或椎动脉远端发出的细小穿支动脉闭塞引起的。这些穿支血管大小不等，直径从 100～400$\mu$m，出现的梗死灶直径一般为 0.5～1.5cm，通常最大不超过 3cm。病因主要是由于小血管的脂质透明变性或中、远段的动脉粥样硬化引起血管闭塞，栓塞是很少见的原因。美国国立卫生研究院卒中数据库显示，腔隙性脑梗死占所有卒中的 25%。这些卒中引起可识别的临床症状，可能需要几小时甚至几天时间，也可能预先出现一些

短暂的症状(腔隙性 TIA)。缺血的位置决定症状的性质和严重程度。通常在数天内可以恢复，但如果梗死发生在一些重要的位置则可导致长久的功能障碍。

最常见的腔隙性综合征如下。

纯运动性偏瘫:发生在内囊后肢或脑桥基底部的梗死。面部、手臂、腿、脚、脚趾出现轻瘫或者瘫痪，但没有感觉障碍。无力可能是间歇性(TIA)的或逐步进展的或突然出现的。有的可能最后进展到完全偏瘫。有许多病例可几乎完全恢复。

纯感觉性卒中:梗死在丘脑腹外侧。这种类型的梗死出现面部、手臂和腿的麻木感、刺痛感、痛和温觉障碍。病人大多数能恢复，但也常常留有感觉异常。数月后患肢出现难以忍受的疼痛症状(Dejerine-Roussy 综合征)较罕见。

共济失调偏瘫:由发生在脑桥基底部或靠近内囊膝部的白质区缺血引起。

构音障碍-手笨拙综合征:由内囊膝部腔隙性脑梗死造成的，偶尔也发生在放射冠或脑桥的正中缘，造成轻微的对侧手臂运动失调或手臂无力或构音障碍。

多发腔隙性梗死可能产生的双侧锥体束和皮质延髓运动系统的症状、构音障碍以及情绪不稳定的精神状态(也就是假性球麻痹)。这些症状通过有效的降压治疗已经很少见了。

最佳的预防方式是注意高血压、糖尿病和高脂血症的治疗。对于腔隙性梗死或 TIA，至关重要的是确定引起血管闭塞导致腔隙性梗死的是小穿支动脉，而不是基底动脉、大脑中动脉或大脑后动脉本身(见下面的“评估和治疗策略”)。

(3)栓塞卒中/TIA 亚型:在这种病理生理类型的卒中/TIA 亚型中，导致缺血或梗死的栓子主要来源于主动脉弓、心脏，或来源不明(隐源性)，而不是来源于颅内、外动脉的动脉粥样硬化或夹层。

当一个大型颅内动脉或其主要分支供应区域出现突然或间断的神经系统症状，而 B 超、磁共振、或 CT 血管成像没有发现颅内、外动脉有重大狭窄或血栓闭塞性病变时，则考虑诊断栓塞。在某些情况下，在影像上可以看到栓塞阻塞了血管或远端分支。在其他情况下，栓子却看不到，因为它已被内源性纤溶系统溶解，但在此之前已发生重大缺血。这种定义下的栓塞卒中占美国国立卒中数据库全部卒中的 60%。

为了确定适当的预防治疗，根据治疗策略将这些栓子进行分类最为方便。第一，对于心脏来源的栓子进行抗凝血治疗已是公认的标准措施。第二，大家认为心脏源性栓塞对抗凝治疗有禁忌，如细菌性心内膜炎或心房黏液瘤。第三，对这些经超声心动图诊断或经食管超声心动图诊断可能是心脏来源的栓塞来说，怎样才是最好的治疗？是抗凝血、抗血小板还是心脏介入治疗？还存在争论。第四，那些真正隐源性栓塞需排除心脏和主动脉源性原因(表 64-1)。各种原因当中，凝血系统的激活水平可能是血栓形成和栓塞发生的一个重要决定性因素。因此，除了仔细对心脏、凝血功能进行评估，排除动脉源性栓塞也是必要的，以便制定以病理生理为基础的治疗计划。

**表 64-1 栓塞性脑卒中分类**

| 心脏来源明确:抗凝血治疗被认为是普遍治疗标准 |
|---|
| 左心室血栓 |
| 左心房血栓 |
| 风湿性心瓣膜病 |
| 机械人工瓣膜 |
| 心房颤动 |
| 非细菌性栓塞性心内膜炎 |
| 心脏来源明确:抗凝血治疗被认为是危险的 |
| 细菌性心内膜炎 |
| 心房黏液瘤 |
| 心脏来源可能:等同于“不明来源”或“原因不明的脑卒中”——基于经胸腔或者经食管超声心动图的诊断。采用抗血小板治疗还是抗凝治疗，其有效性不明 |
| 二尖瓣环钙化 |
| 左心室功能紊乱及扩张性心肌病 |
| 后壁心肌梗死伴或不伴有左心室室壁瘤或血栓 |
| 左心房自发显影 |
| 卵圆孔未闭 |
| 房间隔动脉瘤 |
| 瓣膜链 |
| 越发严重的动脉粥样硬化性疾病:≥4mm 的可移动性斑块 |
| 真正来源未明的栓塞性脑卒中 |

“大脑前循环和大脑后循环”的栓塞的临床表现类似于动脉到动脉的栓塞，并且在先前的章节讨论过。症状的性质及严重程度完全取决于栓塞性碎片闭塞的动脉部位及其大脑供血区域的侧支循环情况；而动脉闭塞，取决于栓塞性碎片的大小及其流入的颅外动脉，比如，最后终止于脊椎动脉的一个栓塞性碎片可能迁移、停留、再迁移，留下一系列组织梗死的轨迹，从小脑及脑干下部至脑干上部、丘脑及颞叶和枕叶。进入大脑中动脉的栓塞性碎片往往分布到其上游或下游分支，引起豆状核纹状体动脉区域深层部位或基底部的斑片状梗死及大脑皮质分支区域的斑片状梗死。

在每一个栓塞性脑卒中的病例中，都应该考虑到栓塞可能来源于受感染的心脏瓣膜，因为此种状况如果未被察觉将造成严重后果。亚急性细菌性心内膜炎可能临床表现较为不显著，而早期评估时，红细胞沉降率正常是排除此种情况的快速手段。

**卵圆孔未闭与栓塞性脑卒中**

卵圆孔未闭(PFO)是指出生后第一房间隔和第二房间隔完全闭合失败而导致的左心房和右心房之间的联通。在流行病学研究中，人们把卵圆孔未闭和脑卒中联系在一起。在年轻人未知原因的栓塞性脑卒中中，PFO 患者发病比例是正常人的两倍。在 PFO 患者中脑卒中可能更加常见，因为心房的联通提供了一个静脉栓塞可以从心脏右侧通向左侧的通道，从而可能导致后续的脑动脉栓塞(所谓的“交叉性栓塞”)；或者 PFO 自身可能就是血栓形成及后续栓塞的原因。注射生理盐水微泡后，经胸腔的超声心动图可以识别 PFO；而经食管的超声心动图敏感性更高。经颅多普勒超声也可以通过外周静脉注射搅拌微气泡后记录其进入脑循环后的运动轨迹，从而检测是否存在“右向左”的分流；与经胸壁超声心电图相比，其敏感性相等甚至更高，因此可以被用来指导心功能的评估。

关于 PFO 在脑卒中中的重要性和治疗启示方面尚存在广泛争议：一方面缺乏临床实验证据；另一方面，即使是没有发生脑卒中的人身上，PFO 也相当常见(15%～20%的无症状正常个体存在 PFO)。对于 PFO 患者，人们运用阿司匹林或华法林作预防性治疗；同时在侵入性的治疗措施上，人们大多运用血管内装置而不是心脏手术，以生理性关闭 PFO。一项研究表明，同时存在房间隔动脉瘤是脑卒中复发的另一危险因素，但是是否因此影响治疗措施的选择还没有定论。如果确定存在 PFO，病人应该做检查以排除深部静脉血栓的存在，而深部静脉血栓自身就提示要进行抗凝血治疗。对于存在“传统”危险因素的老年人而言，检测 PFO 存在与否的重要性未明。在主要针对 60 岁以上、存在心血管危险因素的老年人中进行的关于脑卒中复发中华法林和阿司匹林效果比较的一项亚群分析指出，在存在 PFO 的亚群中，运用华法林与运用阿司匹林的人群相比，脑卒中复发情况没有差异。

(4)脑梗死的其他原因：尽管其他原因导致的脑梗死在 NIH 脑卒中数据库中仅占所有脑卒中的 3%，但是这些类型的脑梗死还是相当重要的，因为准确的病理生理学诊断可以导向有效的治疗。

颈部脑动脉夹层是目前这种亚型脑卒中中最常见的原因。一般说来，夹层位于颈内动脉岩部，大约距颈内动脉起始处 1cm，或者是在穿过椎间孔的椎动脉中。夹层分隔了介质和外膜或者介质和内膜，并且在分隔处形成血栓。如果血管腔缺陷或者闭塞，血栓也可能在血管腔中形成。严重的或者是轻微的创伤都可能是夹层形成的原因，但是咳嗽、呕吐、Valsalva 动作、举重、接触运动或者手法操作也是其他可能的原因。没有明确先前事件的自发性夹层也是不少见的。夹层发生于所有年龄层，但是在学龄儿童及青年人中是发生脑卒中的比较常见的原因。颈动脉夹层的临床标志是 Horner 症，发生率为 50%。头痛、背根神经痛或者是眼后疼痛也经常发生。颈部动脉到动脉的栓塞或低血流性梗死的症状也会发生，正如颈内动脉粥样硬化血栓形成疾病的症状。椎动脉夹层的病理生理学的环境与颈动脉夹层相似；颈椎棘突疼痛及枕部头痛是具有提示作用的症状。椎动脉夹层最常见的梗死区域在外侧髓质区，有时也累及 PICA 区。头晕、共济失调步态、恶心呕吐伴单侧 Horner 综合征、同侧面部及对侧肢体麻木是其标志性症状，有时复视及声嘶的发生也较明显。动脉迁徙性栓子来源于椎动脉夹层处的血栓可能迁徙到基底动脉的远侧分支，造成脑干、小脑

或者丘脑的梗死。尽管没有随机临床试验的证据,但是我们的经验表明,脑卒中后立即使用静脉内肝素抗凝血伴随接下来4～6个月的华法林抗凝血治疗,以调整至目标INR(国际标准化比率)2.0～3.0,这些有助于预防脑卒中复发或防止其恶化。

纤维肌性发育异常通常发生在颅外颈动脉。血管造影术下,它看起来像一只有波状边缘的短袜。一般情况下无症状;但当其在血流动力学上变得重要时,栓塞性或低血流性的TIA或脑卒中都可能发生。一般说来,人们运用抗血小板治疗作为预防措施,但缺乏临床试验证据支持。在症状出现后,抗凝血治疗及动脉介入治疗也是其他具可能性的质量选择。

感染性动脉炎是由细菌或梅毒感染引起的,已不再是脑血栓形成的常见原因。动脉炎很少由带状疱疹病毒引起,仅在眼部同时感染带状疱疹病毒时偶尔发生。大脑动脉炎不常伴发于某些系统性的血管炎,包括结节性多动脉炎或Wegner肉芽肿。坏死性肉芽肿性动脉炎或者中枢神经系统的原发性动脉炎累及主要颅内动脉的远侧细小分支(直径<2mm),并造成脑、视神经及脊髓的细小缺血性梗死。这种少见的疾病无系统性累及,但通常进展很快,有时伴脑脊液淋巴细胞增多。在有些病例中,使用糖皮质激素(泼尼松,40～60mg/d)及免疫抑制治疗(例如环磷酰胺)是有一定作用的。自发性巨细胞动脉炎累及自主动脉弓分出的大血管(无脉综合征),有时可能导致颈动脉或椎动脉血栓形成;虽然如此,在西方国家,这也是无脉综合征的一个罕见原因。

颞动脉炎是老年人中相对常见的疾病。颈外动脉系统——尤其是颞动脉,是发生亚急性肉芽肿浸润的区域,伴随淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞及巨噬细胞渗出。通常动脉受损最严重的区域形成血栓。头痛或者面部疼痛是最主要的主诉。这种疾病的炎症性体现于以下一个或多个方面,即发热、轻微的白细胞增高、红细胞沉降率增高及贫血;系统性表现包括畏食、体重减轻、抑郁及风湿性多肌痛。眼动脉分支的闭塞导致了单眼或双眼的失明。有时,累及眼外肌会导致眼肌麻痹。一些病例中,大动脉及其主要分支(包括颈动脉、锁骨下动脉、冠状动脉、股动脉)的动脉炎在尸检中才被发现。颅内动脉明显的炎性累及较少见,但脑卒中有时发生于颈内动脉、大脑中动脉或者椎动脉闭塞的基础上。诊断取决于发现痛性血栓形成或者颞动脉增厚以及在活检标本中证明损伤存在。标志性的症状为暂时性失明。当大于50岁的病人发生此症状时,应该立即检查红细胞沉降率、纤维蛋白原水平及全血细胞计数。皮质激素可显著缓解病情并预防失明。最常使用的是泼尼松,起始使用大剂量80～100mg/d,2～4周后以红细胞沉降率结果作为依据逐渐减量。

烟雾病是累及颅内大动脉,尤其是颈内动脉远侧端和大脑中动脉及大脑前动脉主干的一种目前人们缺乏足够认识的闭塞性疾病。大脑血管造影术下,豆纹动脉在大脑中动脉闭塞损伤区域形成丰富的侧支循环网,看上去像一阵烟(日语为"moyamoya"),此病由此得名。其他血管网络还包括大脑中动脉皮质表面分支与头皮动脉之间经硬脊膜的吻合支。这种疾病主要发生在东方人种中,但当儿童或青年人发生TIA或脑卒中时应该考虑到有可能是这种疾病引起的。此种疾病病因不明;尽管有人认为与镰状细胞贫血、颅脑受辐射、多发性神经纤维瘤Ⅰ型及唐氏综合征有关,但许多病例仍是特发性的。此病病理学方面研究很少;这些研究指出,玻璃样变性与动脉狭窄及小动脉瘤形成有关。对其最佳的治疗方法仍是未知数。尽管尚无研究以确定对有缺血或梗死症状的患者的最佳治疗方法,但人们常用的是阿司匹林或其他抗血小板药物。在有症状的病例中,并不是所有病人都推荐使用抗凝血治疗,要具体病例具体分析。抗血小板药物及抗凝药物的使用要避免出血的风险(实质内部及蛛网膜下腔),包括小而脆的吻合动脉破裂及Willis环中穿支动脉发生的动脉瘤破裂所引起的出血。如果发生出血,应促进血肿排出及脑室引流。许多外科血管重建术可以改善侧支血流并预防脑梗死及出血,包括颈交感神经切除术、网膜移植术、颞浅动脉-大脑中动脉分流术及硬脑膜翻转术。

可逆性大脑血管收缩综合征病人出现严重的"霹雳性头痛",经常复发并伴有波动性神经系统症状和体征。脑显像可能是正常的或者显示脑梗死、出血或暂时性脑水肿。此综合征病因学未明。惊厥、产后时期、颅脑损伤、偏头痛、拟交感神经药

及5-羟色胺类药物均被认为与其相关。尽管更新的成像技术如CT血管造影术及MR血管造影术被证明了其有效性，但是传统的血管造影术仍是唯一明确的能建立诊断的途径。在大多数病例中，脑脊液检查结果正常。此疾病具有自限性，通过恰当的支持治疗，病人大多能部分甚至完全恢复。通常在几周内，头痛及动脉血管收缩即会消退。对此疾病尚无能阻止神经病学恶化的公认的治疗方法，而运用血管扩张药（如钙离子拮抗药尼莫地平）或者静脉注射硝酸甘油是值得考虑的治疗手段。依据经验，保持正常的系统动脉压及进行适当水化是比较重要的。

大脑常染色体显性动脉病伴皮质下梗死及脑白质病（CADASIL）是一种少见的累及基底核、丘脑小血管及脑白质的原发性小动脉病。这种疾病是由于Notch3基因的多种突变引起。典型的临床综合征包括伴先兆迟发偏头痛、复发性脑卒中和（或）TIA、神经精神问题（包括抑郁、双极性疾病或者在40－50岁人群中发生的伴有似延髓病特征的皮质下痴呆）。脑脊液检查及脑血管造影检查结果均正常。到目前为止没有特异性的治疗手段。检测Notch3基因序列可明确诊断。取脑、软脊膜或皮肤活检，用电子显微镜如果观测到中膜及基底膜血管平滑肌中或附近典型的超渗颗粒状沉着物，也具有诊断价值。

2. 评估　为了获得卒中或TIA根据病理生理分类的亚型诊断，直接的病史采集和体格检查是评估的标志。亚急性细菌性心内膜炎可通过心电图和包括红细胞沉降率的血检筛查。此外，标准的全血细胞计数、血小板计数、凝血时间、部分凝血酶原时间以及常规化验检查是必要的。这些实验室的评估不应影响紧急的神经影像学或超声检查。特殊的凝血检查并非急需，除非怀疑是高凝状态或者是不明原因的栓塞时有意义。这些检查包括蛋白C、蛋白S、抗凝血酶3、抗磷脂抗体、Ⅴ因子突变和血凝素20210A基因突变。利用促甲状腺激素对甲状腺功能进行筛查可以帮助我们识别临床上不明显的甲状腺功能亢进。这种甲状腺功能亢进可能与心房颤动或高脂血症有关。血检中心肌酶谱检测可用以排除心肌梗死。

从病史和体格检查推断出的卒中亚型应该迅速通过头颅和动脉的影像学检查来证实。对大多数中心来说，头颅CT平扫是影像评估的重要部分，它可以快速排除出血，但通常不能明确梗死的区域，当然也不能显示责任血管。因此下一步就是进行颅内大动脉系统的影像检查，包括CTA、MRA、TCD。

CTA是一种显示患者责任血管的快速、准确的方法，可以显示从主动脉弓开口到梗死区域远端的颅内各大血管。这种技术可以与CT灌注成像同时进行。CT灌注通过对比剂示踪，当对比剂通过组织时通过序列扫描得到灌注时间图。尽管CTA可以极好地显示动脉系统，但是在显示急性梗死方面并不优越，尤其是CT扫描由于靠近的颅骨伪影的影响，对发病12h之内的新鲜梗死和皮质表面的小的栓塞以及颅后窝的梗死是不敏感的。

MRI和MRA对精确显示梗死的程度和部位是最好的方法，但是不能提供像经股动脉插管的血管造影那样清晰的动脉系统成像。敏感序列可显示亚急性出血性梗死和少量的慢性出血。这些少量的慢性出血与小血管病有关，例如淀粉样血管病或高血压性微血管病。MRA尤其是钆增强的，可以显示从主动脉弓到颅内主要大血管分支的血管病变。然而对于肾功能不全的患者，钆增强的MRA应尽量避免，因为有少数报道继发性的肾源性纤维皮肤病与之有关。MR灌注加权成像与CT灌注类似。灌注延迟的区域显示有可能进展为梗死的风险。MRI成像的劣势在于检查所需花费的时间。此外，因为成像系统过小的头颅直径空间，以至于大约10%的患者出现显著的幽闭恐惧症。这些缺点减少了其在超急期卒中状态中的应用。CT和CTA可以担当此任，显示血管病变的自然病程以及导致缺血性梗死的责任血管、排除出血。

神经声像学检查包括颈动脉彩超和颅内外动脉系统的经颅多普勒超声。颈动脉超声可以评估颈总动脉分叉处的血流状况，包括颈内动脉近端的血流；此外，椎动脉中段的血流状态可以显示更多近端或是远端的梗阻病变。经颅多普勒超声可以通过经眶部的方法评估颅内颈动脉和眼动脉的血流；经颞窗的方法用于评估大脑中、前、后动脉的血流。经枕骨大孔的方法可以容易且可靠地显示椎动脉远端及基底动脉的血流。超声检查可以

即刻评估卒中或 TIA 的可能亚型，对于鉴别四种缺血性卒中亚型是极其重要的。它可以显示责任血管梗阻病灶的存在及其严重程度，同时也能显示缺血灶同侧血流供应。其缺点在于某些情况下，遗漏责任血管的检查造成漏诊。但是对于动脉粥样硬化性卒中，其责任血管病变的严重程度及部位以及同侧的血流分布可以通过超声清楚显示。此外，对于栓塞性卒中，通过检测血管的正常血流来明确栓子在责任血管中的迁移、溶解。对于腔隙性的小血管闭塞型卒中，诊断依赖于对起源血管到怀疑梗死的穿通血管的正常血流的检测。颅外段颈动脉或椎动脉夹层中，如果夹层严重且影响到远端血供，近端的血流梗阻能被检测到。多普勒超声也可以用来检测颞动脉病变。这些超声声像学检测有助于动脉病变的显示，无论其进展或是恢复。这些检查的优点在于简单，可以被内科医生掌握，就像心内科医生会用听诊器一样简单；而且其有高度的可便携性。我们采用这些检查来显示急性期责任血管的病灶，但是通常用神经影像学检查来证实。我们用神经声像学检查来随访亚急性和慢性血管病变的进展。颈动脉粥样硬化性疾病的量化和进展随访是颈动脉多普勒超声和经颅多普勒的重要用途。

**心脏评估**

心脏评估包括心电图、心肌酶谱和急诊红细胞沉降率。对于亚急性病程考虑栓塞作为鉴别诊断时，心脏彩超和 24h 心动图是必要的；包括超声心动图的心脏评估也被用于腔隙性卒中患者，基于目前认为小血管腔隙性卒中也是由栓塞引起的。首选的超声心动图一般是经胸超声心电图，然而对于有些诊断不是很明确的病例可以考虑经食管超声心动图，尤其当为了后续精确的预防性治疗而明确诊断显得尤为重要时，经食管超声应该考虑。比较超声心动图或经颅多普勒超声可以较容易地诊断患者是否患有卵圆孔未闭(PFO)。如果考虑房颤或是其他类型的心律失常，便携的心电监测是极其有帮助的。只有这样，才能制定精确的预防性治疗方案。

3. *缺血性卒中的治疗策略*　当提示缺血的神经功能缺陷急性发作时，治疗目的是阻止病情进一步恶化并争取补充或者重建缺血区的血流。治疗策略始终是依据病理生理过程的。无论是根据病史和体检的疑诊病例还是根据病史、体检、阳性的神经影像学表现以及神经声像学肯定的确诊病例。诊断不应该仅仅是尽早指出四种缺血性卒中或 TIA 亚型的哪一类型，而是应该了解供应缺血区的责任血管以及同侧血流的分布程度。从发病到治疗的时间决定治疗的选择。缺血性卒中可分为 3 个期，即超急性期(发病 1～3h)至急性期(发病 3～12h)、亚急性期、预防期。

在明确了患者病理生理类型诊断以及评估、设计了补充或重建脑灌注及预防卒中复发的治疗方案后，更多的精力需投入到预防并发症上来，例如深静脉血栓、坠积性肺炎以及神经功能康复。

(1)超急期/急性期：在超急期/急性期，治疗目标在于开通堵塞的责任血管。对于发病 3h 以内的患者，静脉内使用重组人组织纤溶酶原激活物(rt-PA)，以每公斤体重 0.9mg rt-PA 的剂量，10%立即静脉推注，剩下的在 1h 内滴完。这种溶栓方法显示可以减少卒中相关的残疾。在重要的 NINDS rt-PA 试验中，应用 rt-PA 治疗的患者相比未用的患者多出 12%的比例有更好的临床结局(最小乃至没有卒中相关的残疾)。这种优势相比 6%的颅内出血的风险是值得的，尽管大于一半的颅内出血可能是致命的。关于 rt-PA 对哪一种病理生理亚型的卒中的疗效最好的证据不充分。对该试验进行分析显示对于不同亚型的卒中治疗效果无统计学差异。

由于存在出血的风险，rt-PA 给药需要权衡利弊个体化治疗，谨慎考虑治疗的适应证和禁忌证。患者 CT 已显示梗死证据不应再采取 rt-PA 治疗。CT 上有梗死的早期征象的(例如皮髓质界限不清以及大于大脑中动脉供血区 1/3 范围的梗死)卒中预后不良，且不推荐 rt-PA 治疗。卒中病情较轻，预计预后较好的也不推荐 rt-PA 治疗。不予以 rt-PA 治疗也需审慎考虑，因为有数据表明一些轻度的或是临床症状正在改善的卒中患者可能卒中复发或者梗死扩大。可惜的是目前还不能预测哪些患者卒中可能会进展。由于年龄是 rt-PA 相关性出血的危险因素，因此对老年人的治疗应受到关注。然而数据显示，这种因年龄增加的风险相对老年人潜在治疗益处来讲是弊小于利的。在 rt-PA 的临床试验中，年龄并不是一个排除标准。入组的人群中最大的一名患者是 99

岁高龄。静脉运用rt-PA最好在每天24h随时可以进行神经放射学检查评估的有经验的卒中单元中进行。医疗机构认证联合委员会(JCAHO)目前开始一项证实医院作为初级卒中中心的认证项目,这些医院需要提供能胜任rt-PA给药的文书。在一些选择性的中心,对于发病6～8h的中重度神经功能缺陷的卒中患者采用动脉内治疗的方法。基底动脉血栓的患者可以将时间窗延长至12h,因为后循环(尤其是脑干和小脑)丰富的双侧血供可以延迟梗死的进展。动脉内治疗有时是在静脉内溶栓以后,因为持久的动脉阻塞对静脉内rt-PA没有即刻的效果。动脉内治疗方案包括直接溶栓、金属丝操作碎栓、血管成形术或支架置入术或者取栓术。在随机对照实验中,大部分方法未被证实有效。然而调查性的研究显示,这些方法可能使Willis环近端分支阻塞的动脉得以再通。在PROACT-Ⅱ研究中显示动脉内注射尿激酶比安慰剂能获得更好的临床结局,但是还没有足够的证据提交到美国国立食品药品监督管理局(FDA)来支持此药的获批。最近FDA批准了一种取栓的同心圆装置,用于颅内血栓发病8h内的患者。这种装置的效用在于减轻了卒中相关的残疾,但是从未得到对照实验的证实,因此其治疗作用仍然存在争议。

静脉内应用低分子肝素或者肝素类的抗凝血药在许多临床试验中得到的结论互有冲突。鉴于此,最新的指南承认卒中急性期运用肝素在任何临床试验中效果均是不肯定的。另一方面,尽管不可能溶解栓子,但肝素可以预防责任血管的血栓延长或是预防高危动脉源性卒中的复发。静脉内运用肝素主要适应于下列五种临床事件:①大动脉粥样硬化性疾病能够阻止粥样硬化斑块处血栓的延长,阻止动脉粥样硬化处小栓子的脱落造成进一步的栓塞。②心-主动脉栓塞型卒中的栓子位于大脑中动脉、颈内动脉或者基底动脉主干,神经功能缺陷未达高峰时。因为这些缺损症状随着栓子延长形成大血栓时进一步恶化,运用肝素可以预防血栓的延长。③腔隙性卒中,当运动系统无力,症状持续进展时也可偶尔尝试使用肝素。肝素的效应目前从我们掌握的资料来看并不是很高。④对于颈动脉或是椎动脉夹层的患者以及静脉窦血栓形成的患者,肝素可能有效。只有静脉窦血栓的随机对照试验研究中肝素的效用得到证实,包括我们的许多中心在动脉夹层导致的急性事件中运用肝素阻止血栓延长以及动脉到动脉的栓塞。⑤对于心源性或者动脉源性栓塞的高危患者,肝素运用可能会减少卒中的早期复发。肝素与缺血性卒中的出血性转换风险的增加有关,而且梗死面积大时这种风险更高;然而,出血的风险相比rt-PA还是要低很多。在我们的临床实践中,如果梗死面积大(超过大脑中动脉供血区域的1/3或是完全的大脑后动脉区域的梗死),尤其是梗死包括基底节区的深穿支血管时不用肝素。溶栓患者溶栓后24h内也不给肝素抗凝。

(2)亚急性卒中:亚急性期可以考虑手术治疗。如果患者有严重的颈动脉狭窄,造成同侧血供不能通过Willis环或是颈外动脉-眼动脉系统代偿时,可以考虑颈动脉内膜剥脱术。在这些病例中,卒中治疗的结局是相当好的,因为急诊颈动脉内膜切除术是相当有效的。对于颈内动脉系统轻中度卒中或者TIA的患者,根据NASCET研究,狭窄程度在70%～99%以及50%～69%的患者颈动脉内膜切除术也被证实有效。但是大脑中动脉区域的严重狭窄、神经功能缺损程度基本已达最大、进一步进展的可能性很小的情况下,不适合在亚急性期行内膜切除术。如果患者在改善恢复过程中怀疑神经功能恶化,那么内膜切除术可以重新考虑。如果低灌注性卒中不是一个问题,轻中度的神经功能缺损的患者在仔细评估其心血管状态后可选择手术。对于症状性中度狭窄的患者手术的获益是有显著统计学意义的,但是很小,仅有每年1.5%的绝对风险降低,因此手术仅在围术期并发症较低的中心考虑实施。对于症状性中度颈动脉狭窄的患者是否行颈动脉内膜切除术应个体化考虑。应将患者的手术风险、围术期的并发症发生率(低于2%)以及患者的预期寿命综合考虑。手术风险在围术期最先会遇到,手术获益会随着寿命延长而增加。对于老年人,必须仔细权衡利弊。有症状性的重度狭窄(管腔狭窄程度在70%～99%)手术获益是很高的。大多数患者会得益于手术而非药物干预。

颈动脉支架置入术最近获得证据支持成为颈动脉内膜切除术的替代选择,其优点包括住院天数减少、不需要颈部切开、避免全身麻醉以及较低

的脑神经并发症发生率。然而，两项最近的随机试验显示对于症状性颈动脉狭窄的患者，支架置入术因为有更高的严重围术期并发症而劣于内膜切除术。支架置入术仍然是对颈动脉内膜切除术存在较高风险并发症的患者的另一选择，如药物治疗效果不佳、不接受颈部手术以及颈动脉内膜切除术后再狭窄的患者。另外有试验采用新技术来防止支架置入相关的栓塞的发生可能会扩大支架置入术的适应证。

当非优势半球脑出血所致的脑水肿进行性加重导致脑灌注严重不足甚至导致脑疝时，大脑半球切除术可以考虑。这种手术可以通过降低颅内压来阻止脑疝和死亡的发生；但是由于脑梗死面积扩大不大可能恢复神经功能。一项汇总3个临床试验的分析证实大脑半球切开术可以阻止严重的死亡。调查性研究显示超过65岁的患者手术后预后不良，因此该手术一般不用于老年人。

(3)预防：主要有两方面的预防性治疗，一为对各种亚型卒中危险因素的干预来达到预防卒中目的的策略；二为对各种特殊类型卒中或TIA的预防性治疗策略。

①对各种亚型卒中危险因素的干预来达到预防卒中目的的策略。高血压的治疗是目前已知的可干预危险因素中最重要的方面。血压控制达标要比单纯服用经典降压药物更重要。血脂调控也很重要。根据预防心肌梗死的ATPⅢ指南，主要的目标是降低低密度脂蛋白。危险因素的调控包括饮食、运动、减轻体重、戒烟以及血糖调控。这些都是很重要的预防策略的第一步。HMG-CoA还原酶抑制药(他汀类药物)与降低卒中以及心肌梗死的风险相关。SPARCL试验研究显示对于大动脉粥样硬化性卒中和腔隙性梗死的患者，低密度脂蛋白＞100mg/dl时，大剂量的阿托伐他汀(每天80mg)对降低继发的卒中风险优于安慰剂组。我们的实践是对于所有大动脉粥样硬化性卒中和腔隙性梗死的患者使用他汀治疗的目标在于将LDL降至100mg/dl以下。

②对于特殊卒中或TIA亚型的个体化预防策略。针对预防特殊卒中亚型的治疗包括两方面即抗血小板或抗凝血治疗、手术治疗。

抗凝血或抗血小板治疗：抗凝血治疗作为标准的治疗方案是在表64-1列出的心源性疾病的基础上实施的，但是只有心房颤动患者抗凝血治疗被随机临床试验证实有效。INR的目标值为2～3，除了某种瓣膜病，推荐的INR调控目标值为2.5～3.5。华法林抗凝血对于感染性心内膜炎和左房黏液瘤综合征的患者是禁忌，因为皮质表面相关的黏液动脉瘤具有出血的风险。对于其他可能原因造成的主动脉型栓塞来说，(例如隐源性栓塞)抗凝治疗的有效性仍存在争议。阿司匹林或其他抗血小板制剂也用于需抗凝血治疗的亚型，但它们的有效性并未得到随机临床试验的证实。在那些阿司匹林对照安慰剂或其他抗血小板制剂用于小中风或TIA二级预防的研究中，卒中和TIA亚型并未被明确分类。原发和继发性卒中亚型被明确区分开的研究是WARSS，该研究比较了华法林和阿司匹林在卒中二级预防中的效用。当把所有卒中亚型合并研究时，华法林和阿司匹林相比在预防卒中复发的风险上没有区别。当把原发性卒中和继发性卒中亚型个体化分类研究时，支持对隐源性栓塞患者采用抗凝血治疗。对于有症状的颅内动脉狭窄的患者，最近的随机试验显示华法林在预防卒中复发方面比阿司匹林更有效。正在服用抗血小板制剂仍复发脑血管事件，这在颅内动脉高度狭窄的患者更为常见，我们的做法是考虑抗凝血治疗，同时也考虑是否行颅内血管支架成形术。此外我们对于颈动脉或椎动脉夹层的患者也采用华法林治疗。INR目标值是2～3。一般来说，对于夹层的患者，我们持续运用华法林6个月，然后根据超声或者无创的神经影像学检查，如果提示动脉开通，症状缓解时，我们再换为阿司匹林继续抗血小板治疗。如果动脉并未修复，那么应该考虑是否继续华法林抗凝血治疗一段时间后，复查(无创性影像检查)后在某一点(动脉修复)考虑换用阿司匹林。

最近有研究比较阿司匹林和其他抗血小板制剂的效用，但是普遍都未针对卒中的病理生理亚型。两个随机化试验显示，合用阿司匹林和缓释双嘧达莫(商品名Aggrenox)以200mg/d的剂量相比单用阿司匹林每年降低卒中的绝对风险达1%～1.5%，但是必须权衡不良反应——搏动性头痛。阿司匹林合并双嘧达莫组就是因为不能耐受搏动性头痛而导致较高的脱失率。随机对照试验显示氯吡格雷在预防卒中、冠状动脉事件和周

围血管病的联合终点事件上略优于阿司匹林(每年降低绝对风险 0.5%)。当把卒中单独终点事件拿出来分析时发现并没有显著性差异。三个大型临床试验观察了联合应用阿司匹林和氯吡格雷预防心血管事件,结果发现联合治疗组比单药治疗组出血并发症的发生率更高,对缺血性卒中却没有更好的疗效,因此应尽量避免联合治疗方案。除非在置入动脉支架等特殊的情形下,联合治疗的获益能被接受。

外科手术:颈动脉内膜切除术是在缺血性卒中治疗中广泛开展的手术治疗。临床资料收集分不同的标准,即有症状组、无症状组。颈动脉内膜切除术对于有症状组,狭窄程度在 70%~99%,疗效显著,对于狭窄程度 50%~68%的患者也有一定的疗效。在亚急性期,手术治疗策略中也讨论了急诊颈动脉内膜切除术。准确评估颅内血管狭窄的严重程度及其影响对于急诊手术的时机选择是大有帮助的。此外通过 CTA 或 MRA 的影像检查显示病理学发展不仅是对颈内动脉源性,也对动脉远端以及供应同侧血流的动脉有清楚的认识。无论是 CTA 还是 MRA 均不能量化狭窄的程度,但当其与颈部多普勒超声以及经颅多普勒超声联合运用时,就有显示血流动力学意义。通过经颅多普勒超声可以鉴别这样的病变几乎达到 100%的特异性标准。

无症状颈动脉狭窄:对于无症状的颈动脉狭窄患者临床采取内膜切除术或支架成形术,什么样的患者需要治疗仍然存在争议。两项大型的随机对照研究显示内膜切除术对于新发卒中的预防优于药物治疗。两项研究均入组了狭窄程度达 60%左右的中度狭窄的患者。显然血管事件的发生率是极低的。两项试验均相似地显示了手术组一定程度降低风险的益处,尽管有统计学意义,但益处不甚明显。

因为手术得益相对较小,那么为了证实对无症状病变的内膜切除术的益处,患者选择其较低的围术期并发症率就显得尤为重要。年轻患者由于预期寿命较长,其手术获益更大。对于有心肺基础疾病的以及预期寿命较短的患者不推荐手术治疗。此外我们还需考虑狭窄的严重程度以及同侧血流的代偿情况。尽管无症状性动脉内膜切除试验并没有发现狭窄程度和卒中风险的相关性,可能是因为在那些试验中血管事件发生率低而无法研究显示与狭窄程度的关系。相反,病史研究及现代症状性内膜切除术试验指出症状(低灌注性的短暂性缺血或栓塞性缺血,短暂性的还是永久性的)的出现是颈内动脉源性狭窄达到一定的严重程度后产生的结果,通常出现在残余管腔直径减少 70%~75%或是达 1.5mm 时。多普勒超声评估颈总动脉分叉处的血流情况以及经颅多普勒超声评估颈内动脉远端、眼动脉、大脑中、前、后动脉的血流可以准确显示病变。除非在一些特殊情况下,有 CTA 和(或)MRA 的证实可以不必再采取传统的动脉内血管造影,从而规避了造影可能带来的风险。

我们通过经颅多普勒及颈部多普勒超声研究的数据显示,当残余管腔直径达 1.5mm(相当于 70%~75%的狭窄)时,大多数患者在血流通过狭窄处时有一个明显的压力降低。也就是说这个压力降低的点就是狭窄病变处,提示颈内动脉源性的卒中血流动力学显得尤为重要。狭窄造成血流动力学变化,侧支血流通过眼动脉或者通过 willis 环来代偿。如果侧支血流不足,低灌注性的 TIA 和梗死就发生了。如果侧支血流足够,患者仍然可以没有低血流状态的任何症状表现。

我们关心的是当颈内动脉血流减少,靠远端良好的侧支循环来代偿时,可能在颈内动脉起始处形成栓子;这种栓子可能栓塞或者继续向远端延长造成突发卒中。因此,对于无症状患者狭窄病变进展到上述程度时,即狭窄程度达到或超过 70%~75%时,我们建议其手术治疗。我们基于颈部血管彩超和 TCD 辅以 MRA 或 CTA 显示血流动力学重要性 100%的特异性标准来识别这种狭窄病变。因为缺乏临床试验明确证实对于各种程度狭窄的手术益处,但基于足够的统计数据,我们觉得该手术是值得推荐的。

颈动脉支架与颈动脉手术的比较:经股动脉插管血管造影并且血管内血管成形术和颈内动脉斑块支架置入术的出现可作为颈动脉内膜切除术的替代选择。支架成形术因为其住院天数较短、不用全身麻醉而且没有动脉内膜切除手术相关的脑神经损伤的并发症,显得极具吸引力。然而有一点需要关注,即在动脉开通、球囊扩张或支架撑开的过程中栓子或动脉粥样硬化斑块成分脱落造

成远端血管栓塞的风险。因此，一系列栓塞保护装置设计出来，在支架远端撑开以减少这种风险的发生。最近3个随机对照临床试验设法比较支架成形术是否可以和动脉内膜切除术产生同样好的疗效。所有试验都采用"非劣"设计，即支架成形术不比内膜切除术差。两项试验——EVA-3S和SPACE研究显示颈内动脉狭窄程度超过60%的有症状的患者，支架成形术与内膜切除术相比在30d的主要并发症(如卒中和心肌梗死)的发生率要高，因此疗效差。相反，在SAPPHIRE研究中入组了不大适合内膜切除术的患者，显示支架成形术和内膜切除术的疗效相当，且支架成形术组有更低的并发症率。但是长期疗效在上述3个研究中均不能得出。

目前我们还不能清楚地看出颈动脉支架成形术优于内膜剥脱术。对于因为解剖因素或者药物使用而不适合手术的有症状的病变，支架成形术可能是一种合理的更安全的选择。对于无症状的患者或者病变复杂、治疗困难或者对药物严重不敏感的患者，基于SAPPHIRE研究得出的较高的围术期并发症率，支架成形术和内膜剥脱术均不推荐。应该还有另外的研究来对采用新一代栓塞保护装置的有症状患者进行评估，因为EVA-3S和SPACE研究大多数均未采用栓塞保护装置。此外，卒中亚型长期风险的数据以及支架内在狭窄风险的数据在颈动脉支架成形术成为临床常规治疗手段前应该完全知道。如果数据可靠的话，适合手术的患者应该推荐内膜剥脱术治疗而非支架成形术，除非出现上文提到的临床试验中出现的情况。

(4)卒中并发症的治疗和预防：一般来说，卒中的并发症包括吸入性肺炎、深静脉血栓形成和肺栓塞。当患者留置导尿时，须警惕尿路感染。所有具有构音障碍、失语、咳嗽、呼吸急促的患者在进食食物、液体或是药物前需进行正式的吞咽功能评估。有些患者可能需要经鼻饲管饮食，大部分患者在1～2个月后当吞咽功能恢复后再拔除鼻饲管。深静脉血栓通过皮下注射肝素或是运用弹力袜来预防。

卒中相关性残疾的患者应该得到物理治疗、职业康复治疗、语言治疗方面专家适当的评估和训练。许多患者能从急性期住院治疗后非住院期间的康复锻炼获益。调查性研究有证据表明，经过有经验的医生、护士、康复训练师等组成的卒中单元治疗的患者比在一般内科或外科病房治疗的患者有更好的预后结局。

因为脑损伤后神经修复的特性，卒中的康复需要6个月到1年时间，甚至更长。卒中的晚期并发症包括痉挛、挛缩、应激性溃疡、肩关节脱位和抑郁。在受累肌肉局部注射肉毒毒素显示能改善卒中相关的痉挛症状。

## 二、脑出血

与缺血性卒中的诊断和治疗有赖于卒中亚型的区分类似，脑出血的诊断、治疗和二级预防也有赖于对脑出血潜在的特殊病理生理原因的探寻。脑出血按发病部位分四种：脑实质内出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下出血、硬膜外出血。硬膜下和硬膜外出血大部分是创伤性的，与急性血管事件无关，也不考虑为出血性卒中的形式。因此本章节将主要关注脑实质内出血(ICH)和蛛网膜下腔出血。脑实质出血可以进一步细分为脑叶出血(皮质或灰白质交界区)和脑实质深部出血(大脑半球深部包括基底节、丘脑、脑干和小脑)。

1. 脑实质内出血

(1)大脑半球深部出血：目前为止高血压被认为是大脑半球深部出血的最主要原因。其好发部位位于豆状核和毗邻的内囊、丘脑、脑干、小脑。大脑中动脉、基底动脉或是Willis环的穿支血管是出血的主要责任血管。这些血管通常会产生脂质透明变性，更容易引起管腔阻塞而非破裂出血，因此容易发生腔隙性脑梗死。

最近，一个研究报道了家族性编码Ⅳ型α-胶原的COL4A1基因，证实脑实质深部出血与高血压无关。此病其他特征包括先兆的偏头痛、合并视网膜出血的视网膜动脉扭曲以及婴儿型的偏瘫。

上述4个部位的脑实质出血每个各有其特征性的临床综合征表现：①豆状核出血，表现为眼球协同侧视麻痹，并向出血病灶侧凝视，伴有对侧偏瘫，大多数患者以昏迷起病。②丘脑出血，具有类似的临床表现，但是如果占位效应产生直接向下的压迫，在此情况下，眼球斜向内下方，瞳孔不等大，眼球处于内下位，向出血对侧偏斜。③脑干出

血，可导致深昏迷、四肢瘫、去大脑强直、眼球水平运动障碍及针尖样瞳孔。④小脑出血，造成呕吐和步态异常，这可能是唯一的症状。但是值得提出的是，眼球向对侧偏斜以及第Ⅵ对脑神经一外展神经麻痹，以及一些不常出现的眼征，包括眼睑痉挛、单眼不自主闭合以及眼球不对称性偏斜。构音障碍，Babinski征和双侧面瘫在后期也会出现。偏瘫和偏身麻木不是常见临床表现，但是在后颅凹压力增高导致昏迷的病例中可以出现。

CT扫描对脑实质出血具有很高的敏感性也是诊断的首要选择。相比缺血性脑卒中，出血性卒中没有临床特异性的症状和体征，因此CT检查是必需的。CTA、MRA或者传统的血管造影可以排除相关的动静脉畸形的可能。MRIT2加权成像显示经典的爆米花样病灶能提示大块畸形的可能。有高血压病史的老年人在典型部位的脑出血可不必行血管造影评估。相反，年轻患者或者不是常见部位的出血患者应该行血管造影检查。基底节区出血合并相邻的蛛网膜下腔出血应该通过血管造影来明确排除大脑中动脉夹层动脉瘤的可能。当出血位于非常见部位而且没有高血压病病史时，待脑出血吸收后3～6个月应随访MRI排除隐蔽的损害例如血管畸形或肿瘤。此外急诊实验室检查应包括血小板计数、凝血酶原时间和部分凝血活酶时间。病史、体检及影像学检查应该排除脑出血的继发性原因，例如凝血障碍性疾病、脑肿瘤、动脉瘤破裂、缺血性梗死后的出血。

出血的大小和部位决定了治疗和预后。幕上出血直径＞5cm预后不良，幕下出血直径＞3cm，若是病灶在脑干往往是致命的。其他与脑出血不良预后有关的因素包括有无脑室内出血以及发病时意识障碍的水平。

对于小脑出血，神经外科会诊是必要的，因为早期的血肿清除可以挽救生命。一般来说，出血灶直径＞3cm或者病灶较小但合并进行性加重的意识障碍或者脑干体征(构音障碍或共济失调)时需要手术清除血肿。其他部位手术治疗仍是有争议的。STICH研究未能发现手术比药物治疗有更好的获益。即使如此，我们考虑在非优势半球脑深部出血伴随进行性下降的意识障碍和日益增强的占位效应情形下考虑手术清除血肿或者切除大脑半球。

应积极采用一般支持治疗。水肿的积聚可能导致颅内压的增高而带来问题。渗透性药物如甘露醇能用来降颅压，但是一般作为暂时性治疗，为手术准备争取更多时间。梗阻性或交通性脑积水可以通过脑脊液的脑室外引流来治疗。如有必要，可埋入永久性的脑室引流通道。癫痫也可发生，如果患者有因颅内压增高导致症状恶化的风险，我们可以预防性地给予抗血管痉挛治疗，尽管该法还未被对照试验研究所评估证实。

(2)脑叶出血：脑叶出血常发生在脑叶白质和皮质旁。临床表现根据其损害的白质和皮质是相对独立的。靠近出血灶的头痛有时可能是最严重的症状。如果出血量大，意识水平可能降低。通常脑出血的症状经过数分钟至数小时达到高峰，而栓塞性缺血性卒中症状是突发起病。脑叶出血的许多病例显示，淀粉样血管病和血管畸形是最常见的原因。转移性疾病尽管众所周知但并不常见。一些脑叶出血的病因是高血压。因为脑叶出血位置比较表浅，更适合外科手术干预。STICH研究中对一亚组的分析显示，对于靠近皮质1cm内的出血，手术获益比直接非手术治疗更大。基于个体化治疗的原则，我们认为对于非濒死的脑叶出血患者，如果因为血肿扩大或血肿周围水肿积聚形成的占位效应导致病情恶化时推荐手术清除血肿。

①脑淀粉样血管病。老年人群中单发或者复发的脑叶出血是常见原因。淀粉样血管病只有在尸体解剖时在皮层和软脑膜动脉和毛细血管发现淀粉样物质才能确诊。但是临床病史中反复发生的脑叶出血以及MRI显示1～2mm的高信号小病灶再加上之前小的无症状性出血能强烈提示该病的可能。这些小的无症状出血可能是有些患者局部症状复发的原因。一项临床-病理相关性研究显示，55岁以上原发性脑叶出血的患者中接近70%的原因是淀粉样血管病。散发性淀粉样变是由于β-淀粉样物质沉积在脑动脉而不是全身性的淀粉样病变。对于脑淀粉样血管病的极罕见的遗传原因已经发现是BRI2基因突变或者是编码淀粉样前体蛋白、半胱氨酸蛋白酶抑制药、甲状腺素、朊病毒或者凝溶胶蛋白。

除了不用抗凝血治疗外，治疗选择仍然是需

斟酌的。散发性脑叶出血每年有10%～14%的复发率，大部分是由脑淀粉样血管病引起。这种病复发率显著高于脑深部出血2%～4%的复发率。认真调控血压应该是有效的。

一小部分淀粉样血管病变与血管或管周的炎症有关，这些血管炎对激素的冲击治疗敏感，尽管有些疗效较晚才会显现。与炎症相关的脑淀粉样血管病典型表现是认知功能受损、癫痫或局灶性的神经体征而不是出血性卒中。在MRI敏感序列上可见不对称的白质和灰质高信号影以及小的无症状性出血病灶。

②转移性疾病导致的脑叶出血。脑部的转移瘤，尤其是恶性黑色素瘤可以导致出血。通常在MRI或CT平扫及增强扫描时可见多发的转移瘤病灶。

(3)血管畸形：随着对影像学技术发展越来越多的认识，血管畸形分为4种类型，即静脉畸形、毛细血管扩张症、动静脉畸形以及海绵状血管畸形或海绵状血管瘤。血管畸形可以引起脑叶或脑实质深部的出血。

静脉畸形也即静脉血管瘤或静脉发育异常，是由异常静脉构成，这些静脉与供血动脉无关，但是可有功能性的静脉引流，而且通常是无症状性的。

毛细血管扩张症通常是小的点状病灶，这些病灶由具有正常脑实质阻隔的扩张的毛细血管团组成。基底节区或脑干的小的毛细血管扩张通常是没有症状的(例如在活检中发现的)，但是可以有很罕见的破裂导致出血。

动静脉畸形和海绵状血管瘤因为有潜在的导致出血和神经功能缺陷的可能，在临床上很有意义。

动静脉畸形由一组在动静脉系统之间形成异常交通的异常血管组成。大多数是发育性的动静脉瘘，瘘由扩张的血管组成，随着时间的延长，这些瘘进一步增大。这种瘘在大小上可以从直径数毫米的小病灶到具有充足流量的可以提高心排血量的大动静脉直接通路组成的巨大的弯曲血管团不等。增生扩张的供血动脉靠近主要病灶，然后由一系列网状的薄壁血管引流。这些薄壁血管是破裂的原因。大约10%表现为浆果样的动脉瘤。动静脉畸形可发生于大脑、脑干和脊髓等各个部位，但是大病灶大多数位于大脑半球。

主要临床症状和体征是与头痛、癫痫和血管破裂相关的症状。头痛(非出血)可能是类似于偏头痛的偏侧颅脑搏动样痛或者可能扩散蔓延。伴随头痛可能有偏瘫，类似于偏瘫型偏头痛。大约30%的病例部分发作性癫痫可发展为全身性大发作，有时这种癫痫用抗癫痫药很难控制。有50%的病例动静脉畸形表现为脑出血。大部分出血主要在脑实质内，少数破入蛛网膜下腔。血液很少沉积在脑池中，因此症状性的血管痉挛很少见。一旦出血，大部分死亡，小部分出现局灶性症状。大的动静脉畸形可出现大的颅内血管杂音。这些杂音有时甚至自己能听到，尤其是当畸形涉及硬脑膜血管时(也称为硬脑膜动静脉瘘)。头痛是血管发生破裂时最常见的症状，而且与未破裂出血的动静脉畸形引起的头痛很难鉴别。

海绵状血管畸形大约占所有颅内血管畸形的10%，位于脑实质内，但没有好发区域。由薄壁的类似于桑葚样的扩张血管组成，缺乏正常脑组织的阻隔，通常周围有一圈以前出血残留下的含铁血黄素环。海绵状血管瘤在3.6%的患者中是多发的。某些家系中，多的海绵状血管畸形呈常染色体显性遗传。最近3个基因位点被鉴定出来：CCM1(Krit1基因突变引起)、CCM2(Malcavernin基因突变造成)、CCM3(PDCD10基因突变所致)。

海绵状血管畸形的症状与动静脉畸形的类似：癫痫、头痛、与破裂出血相关的神经功能缺损。出血通常是小的环形的，但有时因为在关键部位，例如脑干，其临床损害相当大。症状性出血的风险根据各研究报道从每年的1%～20%不等。这种出血一般不像原发性脑出血，造成的残疾很少，但当多次复发时，可导致进行性的神经缺陷。

血管畸形患者的治疗最好由一个由神经内外科医生组成的有经验的团队实施，考虑手术或血管内治疗或者两者联合。放射外科介入栓塞疗法对某些病例也是一种选择(例如对于造成反复的颅内出血或进展性神经功能缺陷的深部不可接近的病灶)。每个病例需要根据血管畸形的范围和部位以及各种治疗方法的可行性和安全性而选择一种特定的方法。

2. 蛛网膜下腔出血　目前大部分非创伤性蛛网膜下腔出血的原因是囊性动脉瘤的破裂。其

他少见的病因包括血液成分异常或者白血病、肿瘤(室管膜瘤或脑膜瘤、星形胶质细胞瘤、肾细胞癌或是其他转移瘤)、管周畸形或是罕见的静脉窦疾病、脑膜炎。

破裂的囊性浆果样的动脉瘤通常发生在脑基底部的动脉分叉点,破裂后导致蛛网膜下腔出血,有时是脑实质内出血。组织学检查显示外生型袋状动脉瘤内弹力膜中断就像浆果一样。尽管动脉瘤通常是单发的,但在15%～20%的病例中动脉瘤是多发的。动脉瘤最常见的部位包括前交通动脉、颈内动脉和后交通动脉的连接处、大脑中动脉主干的分叉处、基底动脉分叉处的顶端、基底动脉主要分支的起始处、小脑后下动脉的起始处。颅内动脉瘤与主动脉缩窄和常染色体显性遗传病——多囊肾病有关。

大约1/3的患者在动脉瘤破裂之前有先兆的症状或体征,这些症状包括头痛、复视或视物模糊。眼后针尖样刺痛伴或不伴动眼神经麻痹是提示颈内动脉和后交通动脉连接处动脉瘤的最常见症状和体征。这代表医学急症。床突旁动脉瘤压迫视神经,导致弱视。床突上的动脉瘤可能与鞍上肿瘤混淆,有时会导致垂体综合征。椎-基底动脉系统动脉瘤会有后枕部头痛、小脑体征或锥体束征、脑神经麻痹。

一旦破裂,临床症状可划分为两类:即刻出血综合征和迟发型出血综合征。即刻出血综合征包括突发严重的头痛伴或不伴意识障碍。清醒患者恶心、呕吐经常发生。若出血破入脑实质,昏睡及与破裂处相关的局灶性的体征可能出现。前交通动脉瘤破裂导致安静的、缓慢发生的或迟发性的意志缺乏状态、下肢轻瘫。而大脑中动脉分叉处的动脉瘤破裂出血到脑实质经常会产生偏瘫,如果主侧半球受累会产生失语。延迟的临床综合征主要包括再破裂综合征、脑积水以及脑血管痉挛导致的综合征。再破裂通常发生在首次破裂出血72h之内。早期的手术干预或动脉内闭塞可以预防许多再破裂。蛛网膜下腔出血通常会产生≥38.0℃的缺乏可识别的感染病原学证据的发热。在某些病例中,可能会与无菌性脑膜炎混淆。急性脑积水可以是在蛛网膜下腔出血后1～2d发生,需要脑室引流。迟发性脑积水是在蛛网膜下腔出血后数天至数周发生,需要脑室-腹腔分流。昏睡持续恶化是早期或迟发性脑积水的征兆。脑血管痉挛通常在蛛网膜下腔出血后4～14d发生。其症状部位和严重性与蛛网膜下腔出血的部位和范围相关,动脉周围厚血块更易发生痉挛。大约30%的病例痉挛严重到出现缺血或梗死的症状。大脑中动脉主干的痉挛可以导致大面积脑梗死而导致水肿恶化。手术后脑池内遗留血液的部位和范围可以提示哪些患者会发生严重的血管痉挛而导致缺血或梗死的症状。

因浆果样动脉瘤破裂而导致的蛛网膜下腔出血的患者治疗需关注如下几方面。第一,生命体征的平稳,对血压升高的持续降压以及良好的支持治疗和护理;第二,对于无禁忌证的患者早期手术或血管内弹簧圈栓塞治疗以预防再破裂出血;第三,对血管痉挛导致的迟发性缺血的预防和治疗。ISAT研究显示,动脉瘤手术夹闭和血管内致密弹簧圈栓塞治疗相比,血管内治疗在1年随访时有更低的死亡率。血容量增加及血压升高用钙通道阻滞药来预防血管痉挛引起的缺血性症状。多中心的临床研究显示,口服尼莫地平60mg,4h 1次,可以减少死亡率和迟发性缺血的发生率。对难治性病例局部血管内灌注像尼卡地平一类的血管扩张药或者对受累血管的血管成形术,可以减轻因血管痉挛导致的血管狭窄。

因为上述并发症以及闭塞动脉瘤的神经外科手术及血管内治疗方法的高度发展、患者对专业化的神经监护的要求,应该在有能力实施上述方法的医学中心接受治疗。

## 参考文献

[1] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastacin afrer stroke or transient ischemic attack. N Engt J Med 2006;355(6):549-559.

[2] Atrial Fibrillation Investigators. Risk faaors for stroke and efficacy of antithrom botic therapy in atrial fibrillacion. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med.

1994;154(13):1449-1457.

[3] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefir of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endartereaomy Trial Collaborators. N EnglJ Med1998;339(20):1415-1425.

[4] Boston Area Anricoagulacion Trial for Acrial Fibrillation Investigacors. The effea of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients wirh nonrheumatic atrialfibril Lation. N Engl J Med. 1990; 323 (22): 1505-1511.

[5] Brort T, Bogousslavsky J. Trearmenr of acure ischemic stroke. N Engl J Med 2000;343(10):710-722.

[6] Brort TG, Brown RD Jr, Meyer FB, Miller DA, Cloft HJ, Sullivan TM. Carotid revascularization for prevenrion of stroke: carotid endartereccomy and carotid arrery stenting. Mayo Clin Proc. 2004; 79:1197-1208.

[7] Can U, Furie KL, Suswanwela N, et al. Transcranial Doppler ultrasound criteria for hemodynamically significanc internal carotid artery srenosis based on residual lumen diamerer calculated from en bloc endarterectomy specimens. Stroke. 1997; 28 (10): 1966-1971.

[8] Choi JH, Mohr JP. Brain arreriovenous malformations in adults. Lancet Neurol 2005;4(5):299-308.

[9] Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatmenr in sinus venous thrombosis. Lancet.1991;338(8767):597-600.

[10] Fisher CM. Lacunar strokes and infacts: a review. Neurology.1982;32(8):871-876.

[11] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acure ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized concrolled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA.1999;282(21):2003-2011.

[12] Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia ofarterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9523):1665-1673.

[13] Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Mas JL, Hennerici MG. Stenting for carotid artery stenosis. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:212-220.

[14] Kistler JP. Cerebral embolism. Compr Ther.1996; 22(8):515-530.

[15] Kistler JP. Straregic location of large-vessel atherothrombotic cerebral vascular disease. Arch Neurol 1999;56(11):1329-1330.

[16] Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrenr cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial sepral aneurysm, or both. N EngI J Med 2001;345(24):1740-1746.

[17] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevencion of recurrent ischemic stroke. N EngI J Med 2001;345 (20):1444-1451.

[18] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Srudy Group. Tissue plasminogen ativator for acute ischemic stroke. N EngI J Med.1995;333:1581-1587.

[19] Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Sponcaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med.2001;344:1450-1460.

[20] Suswanwela N, Can U, Furie KL, et al. Carotid Doppler ultrasound criteria for internal carotid arrery stenosis based on residual lumen diameter calculated from en bloc carotid endarterectomy specimens. Stroke.1996;27(11):1965-1969.

# 第 65 章　阿尔茨海默病

原著　Cynthia M. Carlsson, Carey E. Gleason,
Luigi Puglielli, Sanjay Asthana
译者　任汝静　王　瑛



阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见的神经变性疾病，在未来的 40～50 年全球将有 8100 万人罹患 AD，仅美国就有 1300 万 AD 患者。本病的特征是进行性认知功能损害和精神行为障碍，伴有弥漫性脑结构异常。由于 AD 具有很高的致死率和致残率，因此已成为美国人口死亡十大常见原因之一。AD 对患者及其照料者生活的各个方面均产生了灾难性的影响，包括生理、社会经济、心理、功能以及生活质量。此外，因照料 AD 患者所支出的人力物力对患者自身及家庭、整个健康保健体系都带来巨大的经济负担。据统计，在美国，每个 AD 患者的平均年度花费高达 18 400～36 000 美元，而整个美国国家的 AD 患者费用则达到每年 1000 亿。其他国家有类似的报道，在英国，每年约 80 亿美元(即国民生产总值 GDP 的 0.6%)被用在治疗认知功能障碍患者。鉴于对 AD 负担严重性的认识，国际上临床医师、研究人员、政策制定者、患者后援团、媒体和其他相关人士已经开始相互合作，努力提高公众对该疾病的认识水平，为发展有效的预防和治疗策略、改善对患者的照料管理奠定了基础。生物医学研究的发展已经为 AD 的病理生物学和神经元的可塑性及死亡机制提供了关键性的知识。虽然目前治疗仅能改善疾病症状，但新发现的机制已经被作为治疗靶点来研制新药以推迟或阻断 AD 的进展。此外，预防性药物正在研发，这对 AD 高风险个体尤为重要。本章从 AD 的病理、流行病学、临床表现、诊断、管理、潜在的神经保护治疗等方面展开论述。非 AD 型痴呆将在第 67 章中讲述。

## 一、AD 遗传学

AD 的临床特征是进行性的认知功能损害和精神行为障碍，伴有弥漫性脑结构异常。最常见的症状包括记忆力下降、精神症状、判断力受损、人格改变、定向障碍、语言功能受损。根据起病年龄 AD 可分为早发性 AD(<60 岁)和迟发性 AD(60 岁及以上)。早发性 AD 又称家族性 AD(FAD)，占所有 AD 患者的 3%，与 21 号染色体上的淀粉前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因(APP 基因)、14 号染色体上的早老素 1(presenilin 1, PS1)基因(PSEN1 基因)、1 号染色体上的早老素 2(presenilin 2, PS12)基因(PSEN2 基因)的基因突变相关。在这些基因中已经发现 160 种不同突变，约占 FAD 的 40%。其中大部分突变(约 140 种)是 PSEN1 基因突变，APP 和 PSEN2 基因突变各占剩余的 50%。FAD 的特征是认知功能下降的年龄较早，在35—55 岁，但临床症状上与迟发性 AD 并无区别。

迟发性 AD(LOAD)，也称散发性 AD，约占 AD 患者的 97%，目前并未发现与任何基因突变相关联。老龄是 LOAD 独立的最重要的危险因素。此外 LOAD 与许多环境因素和遗传危险因素相关，包括高胆固醇血症及其他血管危险因素、头部外伤史、低教育水平。对照研究和遗传研究均发现 19 号染色体上载脂蛋白 E(APOE)的等位基因 ε4 的基因多态性是与 LOAD 相关联的。

APOE 基因有 3 个等位基因 ε2、ε3 和 ε4，分别编码 ApoE2、ApoE3 和 ApoE4 3 种亚型。有趣的是，这些亚型的区别仅在第 112 位和(或)158 位上

的氨基酸不同，分别为 ApoE2(112 精氨酸，158 半胱氨酸)、ApoE3(112 半胱氨酸，158 精氨酸)、ApoE4(112 精氨酸，158 精氨酸)。ε4 等位基因是 AD 的重要危险因素。ε2 等位基因对 AD 有保护作用。举例来说，一个 ε4 等位基因使 AD 发病风险提高 4 倍，两个 ε4 等位基因可使 AD 发病风险提高 9 倍。然而，与 FAD 中的基因突变不同，ApoE4 的出现对于 AD 发病而言，既不是必要条件，也不是充分条件。虽然发现等位基因 ε4 与 LOAD 相关联的文章 10 多年前就已经发表，但其中的分子机制还不清楚。ApoE4 是通过影响 β 淀粉蛋白(Aβ)的产生、清除和聚集，还是通过影响胆固醇代谢和炎症而参与 AD 的发病尚不明确。

除了 ApoE4，还有 40 多种其他多态性与 LOAD 发病风险相关，但并无任何一种多态性像 ApoE4 一样在每个人群研究中均得到一致的认同。

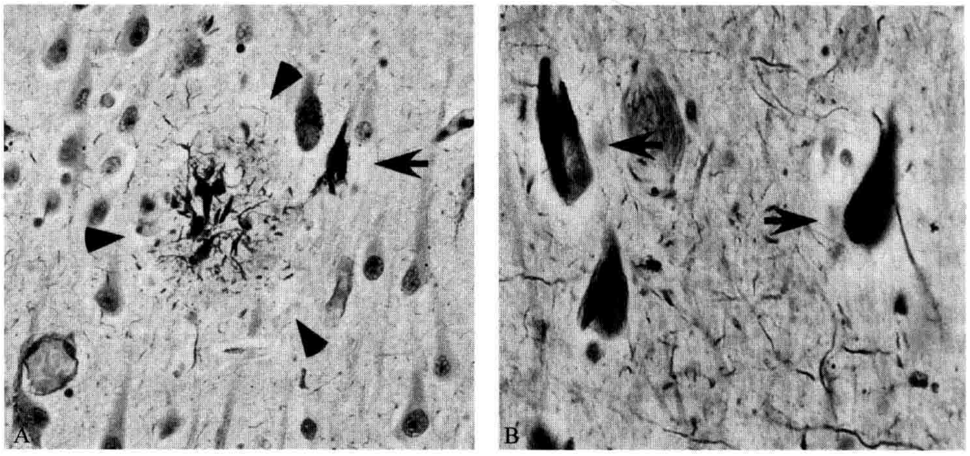



**图 65-1　AD 患者脑新皮质切片组织学检查显示 2 种典型神经病理**

A. 改良银染色显示致密老年斑(3 个箭头所指)，核心是细胞外 Aβ 聚集物，环绕着银染阳性的营养不良轴突。箭臂所指为含有神经纤维缠结的神经元，神经纤维缠结为图中占据大部分胞质的异常纤维深染聚集物；B. 箭臂所指为含有神经纤维缠结的 2 个神经元的放大图像(Shahriar Salamat，MD，PhD，威斯康星大学医学院和公共卫生学院病理和检验科提供)

## 二、AD 的神经病理学

AD 的神经病理特征为淀粉样斑块、神经纤维缠结、淀粉样血管病变及伴随的新皮质、海马、皮质下区域广泛的神经元和突触丢失(图 65-1)。不同 AD 患者脑中淀粉斑块、神经纤维缠结以及淀粉样血管病变作为病理学特征所占比重不同，但神经元和突触的丢失是共同特征，并最终直接导致痴呆。有趣的是，AD 病理有一定的区域特异性，淀粉样斑块在新皮质出现最多，神经元和突触丢失在海马、后扣带回、胼胝体这些与记忆和高级皮质功能相关的部位更易出现。淀粉样血管病变虽然在经典迟发性 AD 患者脑中经常出现，但在一部分 APP 基因突变导致的家族性 AD (E693O 或者 D694N 突变)患者脑中更为多见。反应性星形胶质细胞广泛出现在 AD 患者的海马和神经元丢失区域附近，但这并非 AD 特异性的病理改变，在其他与炎症和神经毒性刺激相关的神经变性疾病中也可出现。

淀粉斑块核心的主要成分是 Aβ。纤维状 Aβ 长 7～10nm，与非纤维状 Aβ 混合形成斑块核心(图 65-1)。最典型的淀粉斑块是神经炎性斑块，其致密核心由纤维状 Aβ 聚集而成，外周环绕营养不良的轴突和树突、激活的小胶质细胞和反应性的星形胶质细胞。另外，无营养不良的神经突以及小胶质细胞和星形胶质细胞环绕的 Aβ 沉积斑块广泛存在边缘系统、联合区和小脑，这些沉积可能由非纤维状 Aβ 聚集而成。

神经纤维缠结(NFT)是 AD 的另一显著病理特征，仅出现在神经元的胞质内(图 65-1)。它是由 Tau 蛋白在神经元内聚集形成的双螺旋丝(PHF)。Tau 蛋白是通过不同的剪接产生的一组蛋白质，有 3 个或 4 个微管结合域，可以与微管蛋白结合，有助于在相邻的微管之间形成连接桥。

Tau蛋白在多个位点均可被磷酸化,磷酸化的程度与其微管结合能力呈负相关,因此磷酸化的tau蛋白可使其与微管分离,聚集形成NFT。异常聚集的tau蛋白还出现在额颞叶痴呆、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、Pick病。与此前的假说不同,目前研究发现tau蛋白本身异常即可造成痴呆。在伴有帕金森症状的额颞叶痴呆患者中已经发现了tau基因的多种突变。Tau蛋白在AD发病机制中的作用及其与Aβ的相互关系尚不十分明确,在后面将展开讨论。

## 三、AD的病理生物学

1. APP的代谢和Aβ的产生　Aβ是其前体蛋白APP经过蛋白裂解释放出的39～43个氨基酸组成的疏水肽。APP裂解生成Aβ需要两个酶的序贯作用完成(图65-2),即β分泌酶(又称BACE1,APP β位点裂解酶1)和γ分泌酶。γ分泌酶是由多个蛋白质分子组成的复合体,组成蛋白包括presenilin,nicastrin,Aph-1,Pen-2和CD147。β裂解发生在γ裂解之前,是APP裂解的限速步骤,裂解后向细胞外基质释放出可溶性N端片段(sβAPP)和一个12 kDa锚定在细胞膜上的C末端小片段APP-CTF(也称为C99)。随后γ分泌酶作用于C99,经过γ裂解产生Aβ和APP细胞内活性片段(图65-2)。γ分泌酶作用的位点不同,分别产生Aβ40和Aβ42。Aβ分泌到细胞外基质后通过寡聚体聚集形成纤维和淀粉斑块。另外,在神经元的胞质内也可发现小的Aβ聚集体,提示Aβ片段可以逃逸分泌而在细胞内聚集。

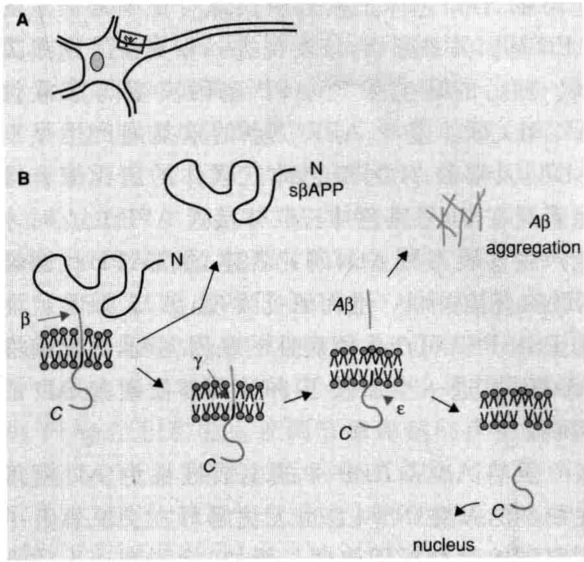



**图65-2　APP剪切生成Aβ图解,APP是Ⅰ型跨膜蛋白,由长细胞外段、短细胞内段和一次跨膜段组成。Aβ包括跨膜段的起始12或14个氨基酸**

A. 显示APP在神经元表面的结构影像;B. APP剪切的清晰图解。APP生成Aβ的第一个酶切位点是β位点(位置在Aβ的第一个氨基酸),此次酶切释放出APP较长的N末端(sβAPP,99个氨基酸组成,亦称C99)。剪切掉sβAPP后改变了蛋白构像,使γ分泌酶进一步发挥作用。Aβ一旦产生,在脑中聚集成斑块。β-APP-CTF进一步裂解产生活性APP细胞内段(AICD),此外,除了β/γ途径,APP还可以在Aβ区域16-17位氨基酸之间的位点(α位点)被裂解开

Aβ毒性的分子机制仍在研究中,并不十分明确。然而,目前的研究提示Aβ小的聚集体即形成斑块前的寡聚体,是造成AD相关神经元损伤和突触丢失的直接原因。此外,APP的C末端裂解物(在APP695的664位氨基酸处)可进一步被裂解为两个小胞质片段Jcasp(位置为APP695的649位到664位)和C31(位置为APP695的665位到695位的最后31个氨基酸)。这两个片段的产生发生在γ裂解后,需要天冬氨酸酶介导,产生后可通过多种细胞内途径激活促凋亡通路。

作为Aβ主要来源的APP在神经系统执行重要功能。APP基因通过不同的剪接产生一组广泛表达的APP蛋白,主要有3种同分异构体APP695、APP751、APP770。APP695在神经元中含量最丰富,与其他APP不同,APP695缺乏一个与Kunitz型丝氨酸蛋白酶体抑制剂同源的56位氨基酸片段。APP的生理功能包括细胞膜受体、生长因子、蛋白酶抑制药、细胞间相互作用分子、内吞/溶酶体系统的共同受体/伴侣、细胞表面脚手架蛋白、轴突转运的驱动蛋白相互作用分子、转录因子。

2. Aβ在AD发病机制中的核心作用　Aβ在AD发病机制中起关键作用的依据来自于对唐氏综合征(21号染色体三联体)的观察,唐氏综合征患者中年后出现类似AD的临床表现和病理,提示AD和21号染色体有潜在关联。Aβ是唐氏综合征斑块和AD斑块的主要成分,并且它的产

生与21号染色体上接近唐氏综合征固定区域的APP基因关系密切，该发现进一步支持了这一关联。随后的研究发现APP基因突变与家族性AD相关联。基于APP位点的重复能产生早期AD以及部分21号染色体三联体的唐氏综合征患者只在21号染色体三联体接近APP位点时才会产生发展为类AD，研究者建立了APP代谢和AD的直接关联。继而研究发现，参与APP代谢的PS1、PS2可产生致病性的基因突变，与家族性AD相关，进一步加强了APP/Aβ代谢和AD的关联。

虽然Aβ从APP中的生成被视为AD病理生物学的关键环节，它也无法解释在AD患者中观察到的所有病理改变。例如，检测表达人源性APP承载一个或多个FAD相关突变基因的转基因小鼠的大脑发现淀粉样蛋白斑块、某些突触的缺失以及认知缺陷的存在，但缺乏Tau蛋白相关病理和星形胶质细胞增殖的表现。这表明AD完全的疾病病理谱需要更多的生化/分子事件。为了绕过这个问题，一些新的动物模型已经出现，然而在人源性APP之外还伴随着其他的基因(包括PSN、Tau、APOE)。最近，一些具有3～5个FAD相关突变的转基因小鼠动物模型已出现。所有的这些模型显示Aβ是形成AD神经病理的必要条件，揭示了Aβ和磷酸化/聚集状态Tau蛋白的密切关系。然而，所有的小鼠模型都不能够充分再现经典的AD表型。因此，Aβ是AD病理形成的必要条件，但不是充分条件。

表达人微管相关蛋白Tau的转基因小鼠能够产生典型的额颞叶痴呆伴帕金森症状患者所具有的Tau相关病理特点，但这些小鼠并不产生淀粉样斑块，提示斑块的形成并不一定需要Tau。把Tau转基因小鼠与APP转基因小鼠杂交，这些小鼠可以增强Tau有关的病理学特点和神经元丢失，但不会增加斑块的形成，这表明Aβ的作用是在Tau的上游。但是，有关AD患者及小鼠模型、离体细胞系统的研究显示，Tau和Aβ相互协同作用，从而促进各自的聚合和神经元的丢失。Aβ和Tau之间的真正关系比此前想象的复杂，可能涉及其他在Aβ和AD更上游的分子生物学和生物化学通路。

近期确认的编码BACE1的基因产物是一种Aβ合成过程中的限速酶，通过基因“敲除”的方式可使小鼠缺失BACE1。通过BACE1小鼠和APP转基因小鼠杂交，这些小鼠APPβ裂解的消除足以解释(导致)AD病理学的诸多方面，包括突触功能削弱及认知表型的改变。此外，这些方法表明，虽然BACE1的破坏不会导致小鼠出现明显的表型，但BACE1代表了一个潜在可行的有效治疗AD的靶点。总体而言，大量的实验研究证据表明，Aβ在AD的发病机制中发挥了重要角色，并且，可能还有其他的尚未被发现的分子信号通路在AD的病理生理机制中发挥了作用。

## 四、AD的流行病学和危险因素

AD是中老年痴呆最常见的原因，目前在美国约有500多万患者，全球约有2400多万患者。除非采取有效的预防策略，否则在接下来的20年中，AD患者的数量至少增加1倍。值得注意的是，联合国预测，AD患病率的增加可能将主要在印度和中国等发展中国家，在这些国家可能尚未拥有所必需的资源、公共卫生支持系统或用于照顾AD患者的医疗费用支出。研究发现了一系列的危险因素会显著提高发生AD的总体风险。这些危险因素可分为遗传性和非遗传性的，将在下面讨论。

1. 衰老　衰老是一项最重要和已被验证的AD危险因素。预计在今后几十年的AD患病率增加部分与人类平均寿命的增加密切相关。几乎所有的流行病学研究都表明，随着年龄的增长，AD发病率明显增加。例如，在2000年，老年人年龄特异性分布在65－74岁AD患病率为5%，75－84岁为18%，85岁以上为45%。此外，老年人脑中年龄相关的淀粉样斑块和神经纤维缠结的数量增加进一步解释了衰老与AD病理学的密切关系。虽然没有明确的证据，但综合最近研究结果提示存在着解释衰老与AD发病关系的分子信号通路。这个通路位于胰岛素样生长因子1受体(IGF1-R)的下游，在衰老和年龄相关疾病发病中发挥着重要作用。一般情况下，激活蛋白IGF1-R的信号将加速老化，缩短寿命，而通过遗传或生化方法部分阻断上述通路将延迟衰老，延长寿命，以及延缓许多年龄相关疾病如AD和2型糖尿病的病程进展。近期的生化和遗传研究发现了其中一

个明确的分子信号通路，涉及IGF1受体、神经营养蛋白(neurotrophin)信号通路、BACE1和APP代谢，这表明以IGF1信号为靶点的药理学研究可能有望延缓AD疾病的进展和发病。

衰老和IGF1-R信号通路均与脑血管功能障碍密切相关，而愈来愈多的证据表明，血管功能障碍可能在AD发展中起了关键作用。年龄相关性血管危险因素暴露时间的增加或衰老与血管危险因素间的相互作用，可以部分解释衰老在AD病理生理学中的作用。因此，针对血管危险因素的干预可以降低AD年龄相关的危险因素。

2. APOE基因型　迟发性AD是AD最常见的类型，超过90%。早发性AD具有很强的遗传特征，而迟发性AD在许多情况没有明显的遗传倾向。载脂蛋白E(APOE)基因多态性是迟发性AD遗传风险的主要危险因素。载脂蛋白E有3种常见的等位基因(APOE2、APOE3和APOE4)形式，APOE4等位基因将个体罹患AD的风险提高4倍以上。但是，载脂蛋白E4基因对于AD的发生既非必要，也非充分的。载脂蛋白E4等位基因提高AD发病风险可能是通过影响AD发病机制中的一些过程，包括改变Aβ的生成、清除及聚集的速率，影响脑内胆固醇的代谢和炎症反应。目前不推荐对迟发性AD进行常规基因检测。对双胞胎研究的结果显示，近50%的迟发性AD可能与APOE等位基因和其他尚不确定的遗传因素有关。

3. 性别　虽然有争议，但有一些证据表明，AD更常见于女性。在针对人群的研究中，超过一半的研究发现妇女更易罹患AD，而剩余的研究则不支持这一观点。各项研究结果的差异可能由一些重要的因素造成，包括研究方法的不同以及未考虑到潜在的与性别相关的教育、职业和生活方式的不同可能直接影响到AD发生的风险。部分研究提示绝经后雌激素缺乏可能促进AD的发展，但雌激素替代疗法对于认知的影响仍存在争议。

4. 高胆固醇血症与血管危险因素　有越来越多的证据表明，单独个体的中年血管危险因素与晚年的AD发病风险增加相关。在流行病学研究中发现，高胆固醇血症、高血压、同型半胱氨酸血症、肥胖、糖尿病、炎性标记物升高均与AD的发生密切相关。此外，载脂蛋白E4等位基因与胆固醇代谢异常的相关性表明，APOE4提高AD的发病风险可能部分通过影响胆固醇代谢介导。对高胆固醇血症动物模型进行研究发现，高胆固醇血症刺激了APP的淀粉样蛋白通路，导致了Aβ的大量产生和沉积，从而进一步揭示了高胆固醇与AD的联系。相反，降低胆固醇水平则产生相反的效果，将会降低Aβ的产生和沉积。血管危险因素影响Aβ的代谢，反之，可溶性Aβ能诱导大鼠脑血管和培养的内皮细胞出现功能障碍。由于Aβ沉积和脑血管调节障碍是临床前期AD病理学的两大早期表现，两者可能协同作用加速了神经元变性。尽管越来越多的证据表明血管疾病与AD密切相关，但目前还不清楚干预这些血管危险因素是否会影响AD的发生或进展。目前临床试验正在评估干预这些危险因素预防或延缓AD病情进展的潜在作用。

事实上，脑血管疾病如血管性痴呆及脑淀粉样血管病(CAA)与AD有着共同的危险因素，提示两者发病机制的相关性。基于认知功能障碍的差别来明确区分传统血管性痴呆和AD是非常困难的。典型的血管性痴呆患者有血管疾病史，执行功能明显受损，而记忆相对保留，只有轻微的受损。MRI发现广泛白质病变和腔隙性脑梗死的存在是支持血管性痴呆的重要诊断标准。然而，只有2%～3%的痴呆患者完全符合血管性痴呆的诊断标准。相反，大多数的患者显示出与皮质下白质改变、低灌注、微小梗死及淀粉样血管病重叠。这些患者往往会进展成典型的AD，在尸解时常会发现一定程度的淀粉样斑块和Tau蛋白的聚集，并伴小胶质细胞和星形细胞增殖。脑淀粉样血管病的病理特点是脑膜和皮质动脉、静脉壁和毛细血管中纤维样Aβ(尤其是Aβ40)的异常沉积，受损的血管自发破裂，往往皮质下白质改变和微出血并存。常染色体显性遗传CAA的主要突变形式是APP基因的点突变(荷兰式)，这同时也是家族性AD的一种突变类型。了解AD、血管性痴呆和CAA之间重叠的病理机制，可能有助于为缓解疾病的治疗确定共同目标。

5. 头部外伤　流行病学研究表明，严重或多次头部外伤是认知功能减退和发生AD的危险因素。虽然有少数患者可能表现为帕金森病痴呆和

抑郁症，但多数患者会发展为AD。头部外伤史患者的神经病理学检查发现弥漫性淀粉样斑块与Tau病理、炎症反应和胆碱能神经元丢失共存，少数患者可显示弥漫性α-突触核蛋白病理特征、路易体型的蛋白聚集和类似帕金森病的多巴胺能神经元的损伤。在动物实验中发现，头部外伤后会出现短暂的BACE1表达上调和Aβ生成的增加，同时出现tau蛋白过度磷酸化和CASPASE介导的APP裂解增加。因此，头部外伤可能会触发并加速神经退行性变。

6. *抑郁症* 抑郁症是一种常见的老年精神障碍，常与认知障碍和功能缺损症状共存，往往被归入到假性痴呆的临床疾病中。此外，超过30%的AD患者在疾病过程中会出现抑郁，并可能为AD临床表现的首发症状。因此，对抑郁症与AD之间关系的正确理解有重要的临床意义。尽管尚未得到普遍证实，但研究提示，抑郁症的病史可以增加发生AD的风险。最近对20个回顾性研究与前瞻性研究进行的Meta分析及回归分析表明，抑郁病史将会增加罹患AD的风险，其中病例对照研究中发展为AD风险增加2.03倍，而队列研究中增加1.90倍。迄今为止，抑郁增强AD风险的确切机制尚不清楚。然而，已提出了一些潜在的机制，包括在AD患者和抑郁症患者中均有细胞因子水平升高、均与血管危险因素相关以及载脂蛋白E4等位基因均提高两者的发病风险等。显然，需要更多的研究来更好地理解抑郁症增加AD患病风险的生物学基础。

7. *教育和民族* 虽然存在争议，流行病学部分研究提示，高教育水平可能防止AD的发生。与受过高等教育（高中及以上）的人群相比，低教育水平的人群（初中及以下）中AD发病风险可能增高。值得注意的是，这些结果并没有在所有的研究中得到证实，尚需在更大的流行病学研究中进行系统评估。高教育水平防止AD发生的机制目前不明，但基于“使用它或失去它”的理论，受过高等教育的人在跨越痴呆症的门槛前可能有更多的神经元储备。

一般认为，AD对各种族的影响是相同的。然而，最近的一些研究表明，在某些种族中AD患病率可能更高。在对纽约市华盛顿高地社区和Inwood社区进行的人群研究中，非洲裔美国人比加勒比拉丁裔美国人AD的累计发病率提高了2倍，进行教育年限或高血压、糖尿病、心血管疾病等疾病的矫正后，种族间AD发病率的差异并没有改变。尽管还未被广泛证实，其他的一些研究也支持这一发现。在休斯敦一项研究中发现，非洲裔和拉丁裔人群中AD发病率和患病率都比高加索裔人群高。以上种族AD患病风险的提高可能是由于血管和心血管疾病的发生率较高以及载脂蛋白E4基因出现频率较高所致。

## 五、AD的临床表现

AD最常见的症状包括认知障碍和功能缺损。随着时间的推移，这些症状逐步进展，并最终导致患者丧失日常生活能力，经常不得不入住养老院，最终导致死亡。多数AD患者临床最早表现为缓慢进展的记忆力障碍，多达40%的患者早期就出现非记忆的症状，如语言障碍、抑郁症状、人格改变、锥体外系表现或视觉空间障碍。这些患者很容易被误诊，需要痴呆专科医生进行全面评估。

1. *AD的典型临床表现* 缓慢进展的近事记忆下降是最常见的AD临床表现。AD患者经常忘记最近的谈话、日期和约会，在家里常把物品放错位置。许多患者本人并没意识到这些问题，而是被家人或朋友带到医院就诊。因为AD患者的记忆力下降是逐步加重的并且影响了日常生活能力，通常能与正常老龄化引起的记忆力下降进行区分。与年龄相关的认知下降是由年龄相关的精神活动处理过程减慢和学习新事物能力下降所引起，尽管令人沮丧，但并不影响日常生活。导致功能改变的记忆力下降不是正常衰老的表现，应当进一步评估。

语言功能障碍是AD的第二位常见的临床表现。高达40%～50%的AD患者出现语言障碍，开始表现为找词困难，而后出现错词、赘语，这些障碍最初导致运动性失语，逐步发展伴有感觉性失语，最后发展为完全性失语。语言在交流中起重要作用，语言障碍的AD患者进展快并且预后差。

执行功能障碍也是AD常见的症状，影响患者的判断力、组织能力、推理和抽象思维，导致患者不能按要求完成复杂的任务。AD其他常见的症状还包括注意力下降，患者出现做事肤浅、定向

障碍、不能成功完成日常任务。AD患者还可出现视空间障碍，影响驾驶、散步、穿衣、使用餐具等功能。

随着疾病的发展，AD患者常出现人格变化，如被动性增加、兴趣缺乏、坐立不安、过度活动。30%以上的AD患者有抑郁症状，甚至最早临床表现为抑郁。AD患者抑郁症的早期症状包括行为变化、食欲缺乏、睡眠改变、社交退缩、身体功能下降。日落现象(Sundowning)是AD患者的常见症状，表现为夜间行为和认知功能急剧下降，可能是日落后AD患者失去生物节律所致。

在AD的晚期阶段可能出现更严重的精神错乱、吞咽困难、步态障碍、反复跌倒。部分患者行为障碍进一步加重，发展为激越、攻击行为、言语或肢体敌意。相反，也有部分患者随疾病的进展行为障碍减轻。多数患者的自理能力逐步下降，日常生活对他人的依赖性逐步增加，出现大小便失禁。晚期患者丧失活动能力而被迫卧床，增加了压疮、营养不良和脱水的风险。AD患者死亡最常见的原因包括肺炎和尿路感染所致的败血症、脱水、压疮、骨折和营养不良。从诊断到死亡的中位生存时间一般为8～10年，但有些患者，特别是家族性AD患者发病后生存时间可能更短。

2. AD非典型临床表现　20%～40%的AD患者最初临床表现并不典型。不幸的是，这些患者经常被误诊为人格障碍和其他相关疾病，可能需要由专家进行进一步评估。如前述，语言障碍是AD的常见非典型症状，这些患者常被误诊为卒中。AD其他非典型症状还包括显著的锥体外系症状，5%～10%的AD患者可能以帕金森病样症状起病，出现肢体轻度强直、运动减少、面具脸，但患者通常不会出现典型的帕金森震颤，对多巴胺能药物效果不佳。脱抑制是AD的另一不典型临床表现，可见于10%左右的AD患者，这些患者常发表与社会不谐调的言论，他人越来越难以与其一起生活或工作，可被误诊为人格障碍。最后，不到5%的AD患者可出现巴林特综合征(双侧顶—枕区损害)(balint syndrome)症状，表现为视觉失认和共济失调，不能看到物体是其常见主诉。

总之，认识到AD临床表现的多样性是很重要的，尽管记忆障碍是该疾病的特征，但不是唯一的临床表现。不典型临床表现是AD常见的症状，应该由痴呆专业医师评估。显然，AD的误诊可在情感、职业、社会和经济各个方面导致严重的不良后果。

## 六、AD诊断

AD诊断建立在对患者进行综合的医学、精神和神经系统评估的基础上。迄今为止，还没有临床、实验室、遗传或神经影像学研究的指标可以确诊AD。因此，AD诊断主要是以临床评估为基础。在痴呆专病中心，误诊率为10%～15%；在非专科，误诊率为30%～40%，特别是起病非典型的患者更易被误诊。确诊AD只能在患者死亡后进行脑的神经病理学检查。AD需与一系列疾病进行鉴别诊断(表65-1)。在临床实践中，对有

表65-1　AD的鉴别诊断

| | |
|---|---|
| 抑郁 | 获得性免疫缺陷综合征(HIV) |
| 谵妄 | 慢性脑膜炎 |
| 路易体痴呆 | 脑炎 |
| 血管性痴呆 | 进行性多灶性脑白质病 |
| 额颞叶痴呆 | 神经梅毒 |
| 进行性核上性麻痹 | 莱姆病 |
| 皮质基底节变性 | 朊蛋白病(克雅病、牛海绵状脑病) |
| 帕金森病痴呆 | 药物 |
| 正常颅压脑积水 | 乙醇 |
| 亨廷顿病 | 重金属中毒 |
| 酒精性痴呆 | 肝性脑病 |
| 皮质下动脉硬化性脑病(Binswanger病) | 肝豆状核变性 |
| 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL) | 代谢-内分泌疾病 |
| 占位病变(肿瘤、硬膜下出血) | 尿毒症 |
| 痫性发作 | 中枢神经系统血管炎 |
| 维生素$B_{12}$缺乏 | 非血管炎性自身免疫性炎症性 |
| 维生素$B_1$缺乏 | 脑膜脑炎 |

记忆力障碍主诉的患者，在临床诊断为AD前需排除正常衰老、轻度认知功能障碍、谵妄、抑郁，鉴别诊断在识别记忆力障碍是否是神经变性疾病引起的及合理选择治疗药物方面起着关键作用。对记忆力障碍患者进行临床诊断的策略见图65-3，在临床进行诊断推理分析时需整合各种疾病既定的诊断标准。

尽管正常老龄化过程中也可出现精神活动处

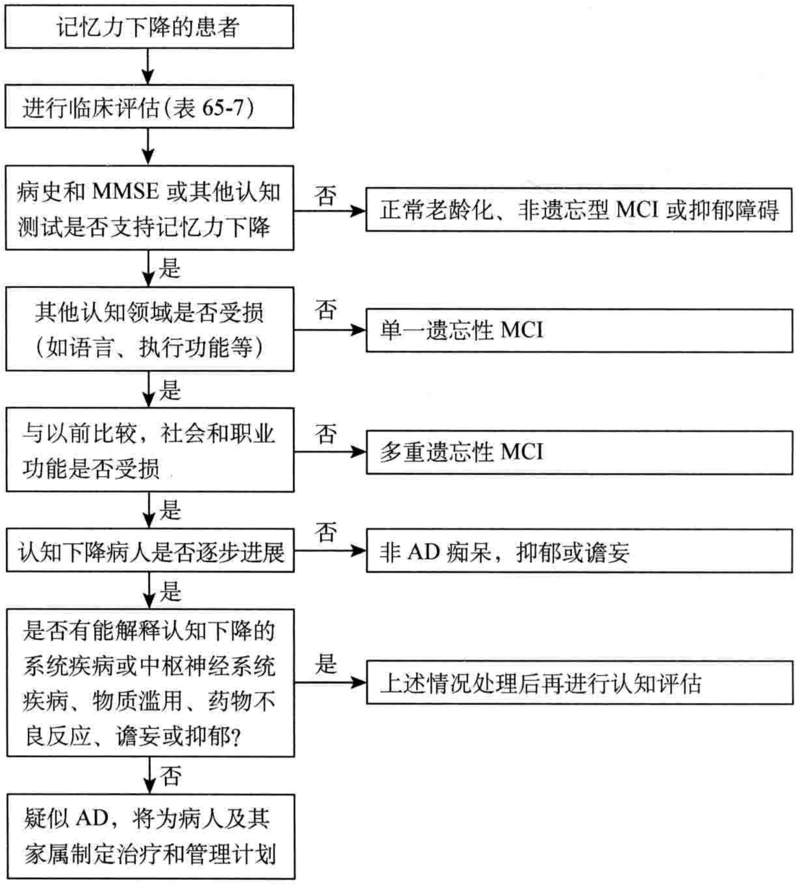



图65-3　AD临床诊断思路

理过程下降和学习新事物困难，轻度认知功能障碍(MCI)被认为是痴呆前状态。MCI见于15%～20%的老年人，最初定义MCI是作为一种超出正常老化的记忆障碍，其他认知领域和日常功能保持完整。表65-2概括了MCI的原始诊断标准。流行病学研究结果显示，每年12%～15%的MCI进展为AD或其他形式的痴呆。现在MCI诊断标准已扩展，包括记忆障碍患者(遗忘型MCI，一个或多个认知域受损)以及非记忆障碍患者(非遗忘型MCI，记忆功能完好，一个或多个其他认知领域受损)。遗忘型MCI更有可能发展为AD，而非遗忘型MCI更容易进展为其他形式的痴呆，如额颞叶痴呆、路易体痴呆或血管性痴呆症。患者功能状态是否受损是区分MCI和早期AD的关键。需要向患者家属和亲友仔细询问病史。

表65-2　轻度认知障碍的最初诊断标准

| 轻度认知障碍的最初诊断标准 |
|---|
| 主诉记忆力下降，并被知情者证实 |
| 记忆力下降表现为与年龄和受教育水平不相符 |
| 整体认知功能保留 |
| 社会和职业功能未损 |
| 非痴呆 |

Data from Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56(3):303-308.

谵妄可表现为急性或亚急性发作的波动性认知功能障碍，可由多种疾病或药物引起。对谵妄患者仔细询问病史有助于明确可逆认知症状的发生和基础疾病或药物治疗间的时间关系。抑郁影

响患者注意力可能会导致“假性痴呆”，干扰认知测试的成绩。痴呆与上述两者的区别在于它是一个渐进的、不可逆转的过程，并且影响两个及以上的认知功能领域（如记忆力、语言、执行功能等），以致损害到患者的社会或职业功能，认知功能的这种变化不能归因于谵妄或抑郁。DSM-IV 痴呆的标准见表 65-3。一旦考虑到痴呆的诊断，临床医师必须区分引起痴呆的各种原因，辨别是否多因素引起，并决定是否有任何可逆性的因素可以得到解决。

在美国，AD 是最常见的痴呆原因，占痴呆的 50%～90%。其他常见的痴呆包括路易体痴呆、血管性痴呆、额颞叶痴呆（表 65-4），这些痴呆的临床和病理特征详见第 67 章。从记忆力障碍患者中识别 AD 可以帮助临床医师选择有效的治疗方法、预测行为的变化和潜在的并发症、为患者和照料者提供预后信息。AD 的特点是记忆力和其他认知功能逐步下降到影响患者社会或职业功能，这些认知障碍必须与既往的状态水平比较。AD 的诊断是一个临床诊断，诊断“金标准”是尸检病理。使用最广泛的诊断标准包括 DSM-IV 标准和 NINCDS-ADRDA 标准（表 65-5、表 65-6）。

**表 65-3　DSM-IV 痴呆诊断标准**

| |
|---|
| A. 同时具有以下两种认知功能障碍的多重表现 |
| 　1. 记忆力障碍（学习新事物的能力受损或无法回忆已掌握的知识） |
| 　2. 至少一项认知功能损害 |
| 　　a. 失语（语言障碍） |
| 　　b. 失用（尽管运动功能完整，但进行活动能力受损） |
| 　　c. 失认（尽管感觉功能未受损，但无法识别或辨认物体） |
| 　　d. 执行功能损害（如计划、组织、程序及综合能力损害） |
| B. 符合上述的 A1 和 A2 标准的认知功能障碍，明显影响了社交和职业活动或与患者以往既有水平相比明显减退 |
| C. 上述损害不能出现在谵妄过程中 |

American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

**表 65-4　常见痴呆的临床特征**

| 痴呆类型 | 阿尔茨海默病 | 血管性痴呆 | 路易体痴呆 | 额颞叶痴呆 |
|---|---|---|---|---|
| 首先必须符合痴呆的诊断标准（表 65-3） | | | | |
| 典型病程 | 逐步进展 | 阶梯样进展 | 进行性认知功能下降，伴认知波动、注意力和警觉异常 | 隐袭起病，逐渐进展 |
| 认知症状 | 记忆障碍，一个或多个认知功能损害 | 记忆障碍，两个或多个认知功能损害 | 认知症状波动性<br>认知测试可能存在突出的视空间/结构性损害 | 早期出现社交行为异常（额叶为主）或语言障碍（颞叶为主）<br>早期可无记忆损害，直至疾病晚期出现 |
| 相关症状/体征 | | 神经系统局灶体征，影像学上有相关脑血管病证据 | 反复出现视幻觉<br>帕金森运动症状<br>反复跌倒<br>晕厥<br>对神经安定剂敏感<br>妄想 | 早期出现个人行为控制受损<br>早期出现情感迟钝<br>早期出现洞察力减退 |

表 65-5　DSM-IV 阿尔茨海默病型痴呆诊断标准

| |
|---|
| A. 同时具有以下两类认知功能障碍的多种表现 |
| 1. 记忆力障碍(学习新事物的能力受损或者无法回忆已掌握的知识) |
| 2. 至少一项认知功能损害 |
| a. 失语(语言障碍) |
| b. 失用(尽管运动功能完整,但进行活动能力受损) |
| c. 失认(尽管感觉功能未受损,但无法识别或辨认物体) |
| d. 执行功能损害(如计划、组织、程序及综合能力损害) |
| B. 符合上述的 A1 和 A2 标准的认知功能障碍明显干扰了社交和职业活动,或者与患者以往水平相比明显减退 |
| C. 以逐渐发病和认知功能不断恶化为特征的过程 |
| D. 标准 A1 和 A2 的认知功能障碍并非由以下原因引起 |
| 1. 引起记忆和认知进行性缺损的其他中枢神经系统疾病(如脑血管病、帕金森病、亨廷顿病、硬膜下血肿、正常颅压脑积水、脑肿瘤) |
| 2. 可引起痴呆的全身疾病(如甲状腺功能减退、维生素 $B_{12}$ 或叶酸缺乏、烟酸缺乏、高钙血症、神经梅毒、HIV 感染) |
| 3. 毒物引起的认知障碍 |
| E. 上述功能障碍不局限在谵妄过程中发生 |
| F. 这种障碍不能由其他精神科的轴 1 疾病解释(如重症抑郁、精神分裂症) |

American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

表 65-6　阿尔茨海默病 NINCDS-ADRDA 诊断标准

| |
|---|
| 很可能阿尔茨海默病的临床诊断标准包括 |
| 根据临床检查建立痴呆诊断,经 MMSE、Blessed 痴呆量表或其他类似工具收集资料,通过神经心理测试验证 |
| 有两种或两种以上认知功能受损 |
| 记忆和其他认知功能障碍呈进行性发展 |
| 无意识障碍 |
| 发病年龄在 40—90 岁,多在 65 岁以后 |
| 不存在可导致记忆和其他认知功能障碍的躯体性疾病或其他脑病 |
| 支持很可能阿尔茨海默病诊断的标准 |
| 特殊的认知功能进行性衰退,如语言(失语)、运动功能(失用)、感觉(失认) |
| 日常生活能力受损和行为方式改变 |
| 有类似的家族史,尤其是经神经病理学确诊的 |
| 实验室检查结果 |
| 腰穿结果经标准技术检查为正常;脑电图正常或有非特异性改变,如慢波增加 |
| CT 追踪检查表明有进行性脑萎缩 |
| 在排除了可能阿尔茨海默病以外的痴呆病因之后,与可能阿尔茨海默病诊断一致的其他临床特征包括 |
| 病程中呈进行性平缓发展的 |
| 合并有抑郁、失眠、失禁、妄想、错觉、幻觉、特殊语言、情绪失控、性功能障碍及体重减轻等相关症状;某些患者还有其他神经系统异常,尤其是在疾病晚期,可出现运动体征,如肌张力增高、肌阵挛或步态异常等 |
| 在疾病晚期可出现癫痫发作 |
| CT 就年龄而言是正常的 |

（续 表）

| |
|---|
| 诊断很可能阿尔茨海默病时不确定或不太可能的特征包括 |
| 突然以卒中起病 |
| 在疾病早期出现神经系统局灶性体征，如轻瘫、感觉缺失、视野缺损以及共济失调 |
| 在发病时或疾病的很早期出现癫痫发作或步态异常 |
| 可能的阿尔茨海默病的临床诊断 |
| 可根据痴呆综合症状做出诊断，不存在足以引起痴呆的其他神经、精神或者躯体障碍，其发病形式、临床表现及临床病程可有较大差异 |
| 诊断时有足以引起痴呆的躯体或脑部障碍，但认为这些并非是引起痴呆的病因 |
| 当出现单纯的、进行性加重的认知缺损，且没有其他可证实的病因时，才可用于研究 |
| 明确阿尔茨海默病的诊断标准 |
| 符合可能阿尔茨海默病的临床诊断标准 |
| 具有活检或尸检的组织病理学证据 |
| 研究用的阿尔茨海默病的类型应说明，区别各亚型的特征 |
| 家族性的 |
| 65岁以前发病的 |
| 具有21号染色体三联体的 |
| 合并其他相关疾病的，如帕金森病 |

许多情况下，在基层医疗机构根据详细的病史、系统的体检、认知筛检工具以及适当的实验室数据即可进行AD临床诊断（图65-3、表65-7）。详细的病史应该从患者、家属、照料者及朋友处全面获得。患者功能的基线水平可根据其教育背景、职业史[包括与体现每份工作最高水平任务的详细（完成）信息]进行评估。对于从未在外工作或退休的患者，询问其兴趣爱好、家务管理情况及其他志愿者活动可为患者患病前的功能水平提供重要信息。应确定患者执行上述任务能力的变化，并记录其对日常功能的损害程度。与患者日常功能活动变化相关的问题将有助于临床医师找出引起功能下降的病变部位和认知领域。

表65-7 评估患者的记忆问题

| | |
|---|---|
| 记忆下降病史 | |
| 记忆下降的病程（逐渐进展，阶梯样进展，或波动性） | |
| 过去和现在完成工作中高水平任务的能力（包括工作史、兴趣爱好、日常家务能力如管理钱财） | |
| 安全问题（驾驶、药品管理、厨房安全、枪支或重型设备的使用、徘徊流浪等） | |
| 其他相关症状（抑郁、睡眠障碍、震颤、强直、跌倒、尿失禁、卒中或短暂性脑缺血症状、视幻觉等） | |
| 既往疾病和精神病史 | |
| 血管危险因素 | 癫痫 |
| 卒中 | 头部外伤/意识丧失 |
| 冠状动脉旁路手术 | 帕金森病或帕金森综合征 |
| 乙醇或其他药物摄入情况 | 抑郁、焦虑或其他精神疾病 |
| 药物回顾 | |
| 处方药或非处方药 | |
| 认知症状发生和药物的关系 | |

（续 表）

| |
|---|
| 社会史 |
| 家庭或其他社会支持 |
| 教育及职业史，包括与职业相关的责任 |
| 兴趣爱好及其他日常活动 |
| 家族史 |
| 阿尔茨海默病或其他神经变性病、卒中、抑郁 |
| 体格检查 |
| 一般状况、注意力、合作程度、情绪、情感、语言 |
| 神经学检查 |
| 运动肌力　　脑神经，包括眼外肌活动 |
| 感觉检查　　肌张力/强直/齿轮样强直 |
| 共济　　静止性或意向性震颤 |
| 步态　　肌腱深反射 |
| 血管检查 |
| 颈动脉杂音 |
| 心脏检查 |
| 有重大血管疾病的其他证据（脉搏减少、腹部杂音等） |
| 认知测试 |
| 实验室检查 |
| 维生素 $B_{12}$　　促甲状腺激素 |
| 电解质　　全血计数 |
| 肝酶　　同型半胱氨酸 |
| 红细胞叶酸　　胆固醇谱 |
| 神经影像（CT 或 MRI） |
| 酌情可考虑的其他检查（基于临床推测） |
| 椎穿刺收集脑脊液 |
| 脑电图（EEG） |

鉴于 AD 认知功能进行性下降的特点，确定记忆受损症状发展的病程相当重要。影响患者处理能力的应激事件，如患病住院或配偶死亡，往往会提醒家属注意到患者的记忆问题。家属也许会提供患者在应激事件后急性起病的记忆障碍病史，但仔细询问会发现记忆问题在此之前已发生，并呈进行性发展。

此外，尚需获得关于患者安全方面的信息，包括询问药品管理、厨房火灾、驾驶、迷路、金融诈骗、电动工具的使用、打猎或枪支的使用情况。系统回顾应该包括抑郁、震颤、强直、跌倒、吞咽困难、尿失禁、卒中或短暂性脑缺血发作的症状、意识水平变化和视幻觉。

既往心血管病史和相关危险因素、冠状动脉旁路搭桥手术、头部外伤、癫痫、抑郁、帕金森病及酗酒等可有助于临床医师做出诊断。应详细了解患者的物质接触史和药物服用史，包括乙醇摄入和常见的可加重记忆损害的非处方类抗胆碱能药物（如抗组胺药）的使用情况。

体格检查应包括一般状况的评估，如注意力和合作程度、精神运动迟缓、情感、卫生及讲话方式。神经检查注意有无局灶性体征、肌张力增高、齿轮样强直或震颤。中老年人全面的精神状态和神经学检查在第 12 章中已详细描述。心律失常、颈动脉杂音、腹部或股动脉杂音提示有血管性痴呆的可能。

基层诊所可使用简便的筛查量表如简易智能状态量表(MMSE)、画钟测验(CTD)、分类流畅性测试(category fluency)来进行认知测试。对于基线认知功能水平较高的患者,尽管存在明显的功能受损,但这些检查结果可能是正常的,因此需要转诊给神经心理专家进行更详尽的测试。对于教育水平较低的人,尽管这些检查可能已经发现认知损伤,但患者仍无功能状态的改变。因此,使用年龄和教育程度调整的标准,并结合既往信息反映的基线功能,来决定是否需要进一步的神经心理测验或测试异常是否能够真实反映患者的基线情况。此外,筛查抑郁对于记忆评估也是一个关键的部分。对于怀疑有情绪障碍者可通过如老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale,GDS)之类的筛查工具进行评估。在繁忙的诊所可以很方便地使用这些认知和情感筛查工具。

实验室数据可有助于发现促使认知功能下降的因素。虽然这些因素单独存在无法代表整体认知功能改变而导致患者以记忆力下降就诊,然而对于具有实验室检查严重异常、合并有多种疾病或具有潜在神经变性过程的患者,治疗这些因素也许可改善其认知症状。推荐的实验室检查包括维生素 $B_{12}$、促甲状腺激素(TSH)、电解质、肝酶、同型半胱氨酸、叶酸水平以及胆固醇谱等。如果症状不典型或有特定的危险因素,那么也许需要梅毒血清学测试。在欧洲的一些国家,常规检测脑脊液的 Aβ 和 tau 蛋白被视为临床评估的一部分。在美国,收集脑脊液通常是用来排除克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease)或其他如正常颅压脑积水(normal pressure hydrocephalus,NPH)等情况。多数情况下推荐神经影像学检查。AD 患者典型的神经影像学变化较大,可以相对正常,也可出现弥漫性大脑萎缩。常规的头颅 CT 足以评估明显的脑血管病、脑肿瘤、硬膜下血肿或正常颅压脑积水。如果怀疑腔梗,MRI 检查能提供更多信息。可疑癫痫或克雅病者应做脑电图检查。尽管正电子发射断层扫描(positron emission tomography,PET)在研究中频繁使用,但不主张临床常规应用。

临床怀疑 AD 但不符合诊断标准的患者,随着症状进展,进行更详尽的神经心理测验或者在6个月内重复测试可能有助于明确诊断。由于每年12%~15%的轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)患者会发展为痴呆,因此对怀疑这类诊断的患者应每年进行重新评估。如果患者的症状或病程与典型 AD 的临床特征、功能下降水平与神经心理测验结果不成比例,或出现显著的行为障碍,建议转诊至老年科、神经科或精神科的痴呆专家。

**未来的诊断工具**

用于 AD 诊断的新型诊断工具正在不断地被研发。其中大多数还主要用于研究,但已有部分诊断工具正在评估其在临床实践中的作用。目前研究的重点在于如何寻找出一种与 AD 临床相关结果具有很强联系的最佳生物标记物,这不仅可用于诊断,也可用于识别具有 AD 风险的无症状者。其中神经影像学前景较好,不仅能发现 AD 神经损伤后期的变化(局灶或全脑萎缩),而且能早期在体外检测到 AD 的病理改变(PET 在体淀粉样蛋白显像)以及这种病变引起的功能后果(功能磁共振的激活模式)。脑脊液的 Aβ 和 tau 蛋白水平可用于预测老年人及 MCI 患者进展为 AD 的风险。近年来,随着腰穿的安全性及可接受性的进展,脑脊液的生物标记物最终将有望应用于 AD 的临床前诊断。血液及脑脊液的炎性指标在预测认知功能下降方面也有一定的价值。未来的研究重点在于如何把这些生物标记物与认知测试组合起来,从而发现哪些人是 AD 高危者、预防性治疗在哪些患者发挥作用、这些治疗对无症状者患者如何发挥作用。

## 七、AD 的治疗

AD 患者的治疗涉及全面的、多学科团队联合的方法,包括提出诊断、启动药物治疗、评估和治疗伴有的抑郁和(或)行为问题、发展社会支持网络、对患者及照料者进行教育、对照料者提供支持及启动适当的安全措施。然而并非所有的医疗中心都有多学科团队的资源,有效治疗的关键在于应用确定的药物治疗、采取措施维护患者的安全、提供基础教育和照料者支持。

1. 做出诊断　对患者做出 AD 的诊断是困难的,这可能会使患者及家属产生明显的情绪反应,并引起对未来的恐惧感。通常,患者及家属

在诊断前已经开始怀疑这一诊断，然而对此消息的反应程度则取决于他们个人应对机制、所受的文化影响、家庭动力及他们之前对于AD的认识。临床医师可帮助患者及其家属通过移情作用适应这一诊断，但必须坦白地告知，并向其提供教育和帮助资源，包括阿尔茨海默病协会、NIA（国立老龄研究所）阿尔茨海默病教育和咨询（ADEAR）中心类似机构的信息。此外，临床医师应强调诊断AD的目的是为了采取措施保护患者的记忆力，延缓疾病的进展和维护患者的安全。通常都建议使用“阿尔茨海默病”这一词汇将诊断告知患者及其家属，从而为其提供教育起点。鼓励患者及照料者利用资源作为照料患者计划的重要部分（如当地支持团体和阿尔茨海默病协会等）。

2. 认知症状的治疗 乙酰胆碱酯酶抑制药（AChEIs）是治疗AD的主要药物，数年前曾是美国唯一批准用于AD治疗的药物。AChEIs可增加神经突触部位的神经递质乙酰胆碱的水平，从而提高患者受损脑区的胆碱能活性。在经过AChEIs治疗后，仅18%～48%的患者感受到了认知方面的改善，大部分患者并无明显的认知改善，而仅觉得病情处于平台期或认知衰退的速度有所减缓。正因为如此，AChEIs的疗效仍存在争议。然而，考虑到AD是一种慢性疾病，AChEIs虽仅能延缓认知衰退的速度，但还是能够提高患者生活质量，减轻照料者负担以及长期照料所需的经济费用。

目前，美国食品和药物管理局（FDA）已经批准了4种AChEIs在美国使用，包括他克林（盐酸他可林）、多奈哌齐（安理申）、酒石酸卡巴拉汀（艾斯能）和加兰他敏（Razadyne）。他可林因明显的消化道不良反应使其应用受限，而其余几种新的AChEIs在安全性和耐受性方面显著提高。常用的AChEIs的推荐剂量如表65-8所示。一般来说，AChEIs应用过程中最常见的不良反应为恶心、食欲缺乏和腹泻等消化道症状，可以通过进食时服药来减轻这些消化道症状。睡眠障碍是另一常见的不良反应，可以通过调整用药时间来改善。

**表65-8 FDA批准的AD治疗药物**

| 药物 | 适应证 | 剂型 | 剂量及滴定 |
|---|---|---|---|
| 胆碱酯酶抑制药 | | | |
| 多奈哌齐（安理申） | 轻至重度AD患者 | 5 mg和10mg的片剂<br>5mg和10mg口腔崩解片剂 | 普通片剂或口腔崩解片剂<br>每晚睡前5～10mg口服，可与或无食物同服<br>治疗开始时，5mg睡前服用4～6周，如能耐受，加至每晚10mg。<br>有效剂量：5～10mg/d |
| 加兰他敏（Razadyne和Razadyne缓释剂） | 轻至中度AD患者 | 4 mg、8mg和12mg速效片剂<br>4mg/ml速效口服溶液<br>8mg，16mg和24mg缓释胶囊 | 速效片剂或口服溶液<br>4～12mg/次，bid，餐中服用<br>起始治疗剂量为：4mg/次，bid，4～6周后可增加至8mg/次，bid，维持4～6周，此后以12mg/次，bid<br>缓释胶囊<br>8～24mg/次，qd，清晨与食物同服<br>起始治疗剂量为8mg/d，qd，4～6周后增至16mg/d，qd，维持4～6周后增至24mg/d，qd<br>有效剂量：16～24mg/d |

（续 表）

| 药物 | 适应证 | 剂型 | 剂量及滴定 |
| --- | --- | --- | --- |
| 利斯的明（艾斯能） | 轻至中度 AD 患者 | 1.5mg、3mg、4.5mg 和 6mg 胶囊<br>2mg/ml 口服溶液<br>4.6mg/24h 和 9.5mg/24h 贴剂 | 胶囊或口服溶液<br>1.5～6mg/次，bid，餐中服用<br>口服溶液可直接口服或与饮料同服<br>起始治疗剂量为 1.5mg/次，bid，2～4 周后增至 3mg/次，bid，维持 2～4 周，增至 4.5mg/次，bid，维持 2～4 周后增至 6mg/次，bid<br>贴剂<br>起始治疗时，4.6mg/24h 贴剂，qd，4～6 周增至 9.5mg/24h 贴剂，qd<br>有效剂量：6～12mg/d |
| N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗药 | | | |
| 美金刚（Memantine） | 中至重度 AD 患者 | 5 mg、10mg 片剂，4 周剂量滴定包装<br>2mg/ml 口服溶液 | 片剂或口服溶液：<br>10mg/次，每日天 2 次，服药不受食物影响起始剂量为 5mg，qd，1 周后增至 5mg，bid，1 周增至早 10mg，晚 5mg，维持 1 周后增至 10mg，bid。（可使用 4 周的剂量滴定包装）<br>有效剂量：20mg/d |

美金刚（盐酸美金刚）虽已在欧洲应用数年，但于 2003 年才被美国 FDA 批准用来治疗中至重度 AD 患者。美金刚是一种非竞争性的 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗药。美金刚在高浓度可能抑制一些与学习和记忆相关的过程，而在某些 AD 动物模型中却观察到，美金刚低浓度时可能起着保护甚至增强记忆的作用。这其中的机制可能为保护胆碱能神经元免受兴奋性毒素的损害以及抑制 β 淀粉样蛋白的产生。在中-重度 AD 患者中，无论是单独使用美金刚或与 AChEIs 联合治疗，均能减缓 AD 患者认知功能的衰退速度。而且，一些研究还表明，美金刚对认知、日常生活能力、总体表现、行为改善及耐受性方面都有不同的改善。对于美金刚能否应用于早期 AD 患者，一些早期试验性的研究已经得到一些肯定的结果，但还有待进一步的研究结果确认。大多数情况下，美金刚可以作为已经接受 AChEIs 治疗的中-重度 AD 患者的添加治疗药物。目前美金刚的推荐治疗剂量如表 65-8 所示。对于一些不能耐受 AChEIs 治疗的 AD 患者，美金刚也可作为一线治疗药物。无论是使用 AChEIs 或美金刚，临床医师都应该对患者家属进行宣教，特别是关于药物治疗期望值的认识，即药物治疗的效果是延缓 AD 的进展，而不是显著地提高患者的认知能力。应注意到并不显著的疗效和两药所致的每月较高的治疗费之间的矛盾。

3. *缓解疾病的治疗* 目前，FDA 尚未批准针对 AD 发病机制的药物，不过关于以 AD 致病机制为治疗靶向的研究已经取得了一定的进展。针对 β 淀粉样蛋白代谢各个环节的多种药物正在研究当中，包括 Aβ 免疫治疗药，以致 Aβ 纤维化减少可溶性 Aβ 的药物，选择性减少淀粉的药物（SALAs）以及 β-和 γ-分泌酶抑制药。此外，一些已知的用于心血管疾病治疗的药物可能对 AD 有延缓作用，如他汀类和 ω3 脂肪酸正在进行大规模的 AD 临床试验。

虽然，目前临床试验还未能肯定干预血管危险因素是否能延缓 AD 的发生和进展，但对于很多有记忆障碍主诉的患者，包括 AD 患者在内，积极地治疗血管危险因素也是合理的。众所周知，积极干预血管危险因素对心血管疾病有很大的益处，可减少如冠状动脉旁路移植术、脑血管疾病以及卒中等的发生，而这些疾病与认知下降关系密切。目前，一些旨在明确干预血管危险因素以及提高脑血流灌注能否改变 AD 病程的临床试验已经在进行中。在这些临床试验得出结论之前，临床医师应当遵循目前已经建立的心血管疾病防治指南来治疗那些有记忆障碍主诉的患者，同时还

要考虑患者合并的其他疾病、生活质量、治疗费用以及预期寿命。

4. 预防策略 目前 AD 尚无有效的预防性治疗。研究结果显示，为了显著干预 AD 的发生和发展，未来的治疗(无论是延迟或预防 AD 的发生)应开始于高危人群中的中年期。由于导致 AD 发生的病理过程在临床症状出现前数十年前就已经开始了，因此 AD 一级预防的临床试验需要耗费大量资金和时间。而综合运用一些与临床结果密切相关的生物学标记有助于较早识别预防性治疗的功效。鉴于 AD 是一种多因素疾病，类似于心血管疾病预防那样，AD 疾病进展中相关的一系列致病机制都将成为 AD 未来预防策略的靶向。目前正在研究的多种潜在预防性治疗策略包括血管危险因素的干预、抗炎药物、抗氧化剂和生活方式的干预(如运动、社会参与和认知激励等)以及一些新的针对 Aβ 代谢过程的化合物。

5. 行为管理 在 AD 病情进展中，患者常出现一些行为障碍，包括激越、情感暴发或行为冲动以及一些不适当的性行为。相比患者的记忆衰退，这些行为异常给患者家属及照料者带来的苦恼可能更大。这时就需要采取一些非药物性和药物性的治疗措施来控制上述行为异常。应首先给予非药物性的干预措施，如患者的行为异常已经威胁到患者自身或周围人的安全，则进行药物治疗。躯体性疼痛及其他不适等令人沮丧的状况均可诱发患者出现激越，在进行药物治疗前首先要识别有无此类状况存在。及时识别和纠正这些状况能改善患者的激越行为。此外值得注意的是，一些药物的不良反应也可能会加重患者的激越行为。若非药物性干预效果不佳时，在充分考虑药物相关不良反应后，可给予患者小剂量的非典型抗精神病药物治疗。选择性 5-HT 再摄取抑制药(SSRIs)可以减少患者不适当的性行为。对于患者徘徊流浪的症状，一般药物干预效果不佳。陪患者散步或给患者布置繁忙的任务等可以减轻患者无目的的游荡。AD 和其他类型的痴呆患者的行为异常往往令家属最为苦恼，而基层医疗机构的医师处理这些问题具有较高的难度。对于那些有明显的行为异常的患者需要转诊到综合性的记忆障碍诊所治疗。关于这一方面更详尽的内容见第 73 章。

6. 安全管理 总结一些关于痴呆患者常见的安全问题可以帮助我们识别一些明显的危险因素，从而指导患者家属及照料者重点管理哪些危险区域或采取哪些必要的防护措施来保护 AD 患者的安全。比如一些患者需要到职业部门、物理治疗部门或当地驾校进行评估，以鉴定其能否安全驾驶；又如采用药盒或其他类似的给药管理方法可以便于患者家属或照料者管理患者的日常服药。其他的一些安全建议还包括对火炉、木工工具、猎枪等的合理使用和管理。

7. 对照料者的支持 研究表明，AD 不仅影响患者本人，还影响照料者。相比那些无需照料患者的家人来说，AD 患者的照料者更容易产生抑郁、失业和健康问题。而来自家人、朋友、邻居和当地成年人日托中心暂时性的支持可以帮助照料者留出适当时间来保持自身健康并进行正常社交。

8. 疾病晚期的管理 一旦被诊断为 AD，患者及其家属就会询问接下来数年疾病会如何进展。其实 AD 的进展速度不仅取决于遗传和环境因素，还取决于患者并发症的情况，因而对有些患者很难预计病程。但是，如果患者已经接受了 AD 治疗并且纠正了可逆的致病因素，那么临床医生可以通过随访认知评估测试来观察患者病程进展轨迹，同时帮助其家人了解接下来数年里可能出现的状况。在疾病的早期就告知患者及家属疾病晚期的状况，能够帮助他们较为顺利地过渡到病情晚期。来自家庭保健助理或家人的暂时性帮助可以使患者在家里生活更久一些。如果社会支持系统对患者的照顾不能满足病情的需要，通常就需要入住疗养院了。到疾病末期，相关的临终关怀医院能处理一些 AD 晚期症状。AD 支持组织的介入能够帮助患者家属及照料者度过这一因痴呆带来的特殊而痛苦的过程，即守护着自己罹患 AD 的家人逐渐出现认知和人格退化。

## 八、总　结

在全世界范围内，AD 是痴呆最主要的致病原因，如果不建立有效的预防策略，在接下来的数 10 年中，其发病率将随着人口老龄化加剧而显著增加。目前 AD 的诊断仍然限于临床诊断，即在详细的病史采集、体格检查和认知测试证实存在

认知和功能的衰退的基础上做出AD的临床诊断。辅助性的实验室检查和神经影像学检查可用以鉴别其他可能引起记忆损伤的原因以及其他类型的痴呆。AD的治疗不仅包括药物性治疗(胆碱酯酶抑制药和NMDA拮抗药),还包括详细的安全评估、行为管理以及对患者、家属和照料者的教育等。虽然目前还未建立有效的预防性治疗措施,但以新发现的AD病理生理学机制为靶点的治疗研究已经开展,有望延缓甚至阻止AD的进展。进一步的研究将着眼于如何识别AD高危人群以及建立以AD致病机制相关的多个环节为靶向的治疗策略。

## 参考文献


[1] American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.

[2] Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Qualiry Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Neurology.2001;56(9):1154-1166.

[3] Hardy J. A hundred years ofAlzheimer's disease research. Neuron.2006;52:3-13.

[4] Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer's disease in the US population:prevalence estimates using che 2000 census. Arch Neurol 2003;60(8):1119-1122.

[5] Iadecola C. Neurovascular regulacion in the normal brain and in Alzheimer's disease.Nat Rev Neurosci. 2004;5(5):347-360.

[6] Jelinger KA. Head injury and demenria. Curr Opin Neurol.2004;17:719-723.

[7] Lee VMY, Goedert M, Trojanowski JQ Neurodegenerative tauopathies. Annu Rev Neurosci. 2001; 24:1121-1159.

[8] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report ofthe NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurrology.1984;34(7):939-944.

[9] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999;56(3):303-308.

[10] Puglielli L. Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit? Neurobiol Aging 2008;29:795-811.

[11] Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesteroI connection. Nat Neurosci. 2003;6:345-351.

[12] Selkoe DJ. Cell biology of protein misfolding: the examples ofAlzheimer's and Parkinson's diseases. Nat Cell Biol 2004;6:1054-1061.

[13] Tanzi RE, Bertram L. Twenry years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a generic perspeaive. Cell 2005;120:545-555.

[14] Thal DR, Del Tredici K, Braak H. Neurodegeneration in normal brain aging and disease. Sci Aging Knowledge Environ.2004;2004:pe26.

[15] Thal LJ, Kantarci K, Reiman EM, et al. The role of biomarkers in clinical trials for Alzheimer's disease. Atzheimer Dis Assoc Disord.2006;20(1):6-15.

# 第 66 章　帕金森病及相关疾病

原著　Stanley Fahn
译者　王心宁　肖　勤

哈兹德老年医学

## 一、帕金森病和帕金森综合征的鉴别

在理解帕金森综合征的症状之前，必须先理解什么是帕金森病（Parkinson's disease，PD）。帕金森综合征定义为六种特征性的、独立的运动症状的组合：静止性震颤、运动迟缓、强直、姿势反射丧失、屈曲的姿势以及冻结现象（双足瞬间"粘"在地上）。这六种主要表现不一定全部出现，但至少需要两种表现才能诊断为帕金森综合征，其中之一必须包括静止性震颤或运动迟缓。帕金森综合征可分为四类（表 66-1）。本章节将主要集中于帕金森病或原发性帕金森综合征，因为它不仅是普通临床医师最常遇见的疾病，而且也是研究较多、了解最深的疾病。大多数原发性帕金森综合征为散发，但近十年来，PD 的一些基因突变被发现（表 66-2）。无论病因学上属遗传性或特发性，通常公认这一组原发性帕金森综合征并非由已知的脑损害引起（继发性帕金森综合征的主要特征），并且和其他的神经系统运动症状不相关（帕金森叠加综合征的主要特征）。原发性帕金森综合征遗传因素的发现阐明了其可能的发病机制，甚至可能是更常见的特发性 PD 的因素之一。未来的研究可能会发现许多特发性病例与基因突变相关。虽然"特发性 PD"一词用于原发性帕金森综合征，实际上，由于遗传因素的存在，我们应更倾向于"原发性帕金森综合征"而非"特发性帕金森综合征"。

3 种线索有助于鉴别 PD 与其他帕金森综合征，即对称起病（PD 常为单侧起病）、临床上对足量左旋多巴治疗无肯定效果、无静止性震颤。出

表 66-1　帕金森综合征的分类

| | |
|---|---|
| 原发性帕金森综合征（帕金森病） | 　进行性核上性麻痹（PSP） |
| 　散发性 | 　多系统萎缩（MSA） |
| 　已知遗传因素引起（表 66-2） | 　皮质基底节变性（CBGD） |
| 继发性帕金森综合征（环境因素引起） | 　弥散性路易体病（DLBD） |
| 　药物 | 　关岛型帕金森-痴呆-ALS 综合征 |
| 　　多巴胺受体阻滞药（最常见抗精神病药） | 　进行性苍白球萎缩 |
| 　　多巴胺储存耗竭药（利舍平） | 遗传变性疾病 |
| 　脑炎后 | 　阿尔茨海默病 |
| 　毒素—Mn、CO、MPTP、氰化物 | 　肝豆状核变性 |
| 　血管性 | 　亨廷顿病 |
| 　脑肿瘤 | 　17 号染色体相关的额颞叶痴呆 |
| 　颅脑外伤 | 　X 连锁肌张力障碍-帕金森综合征（菲律宾男性；lubag 病） |
| 　正常颅压性脑积水 | |
| 帕金森叠加综合征 | |

表 66-2 原发性帕金森综合征的基因类型

| 名称 | 基因表型 | 蛋白 | 染色体 |
|---|---|---|---|
| 常染色体显性遗传 | | | |
| PARK1/PARK4 | *SNCA* | α-突触核蛋白 | 4q21.3 |
| PARK5 | *UCH-L1* | 泛素C-端水解酶-L1 | 4p14 |
| PARK8 | *LRRK2* | 富亮氨酸重复激酶2 | 12p11.2-q13.1 |
| | *GBA* | β-葡萄糖脑苷酯酶 | 1q21 |
| 多巴反应性肌张力障碍 | | GTP环化酶1 | 14q22.1-q22.2 |
| 常染色体隐性遗传 | | | |
| PARK2 | *PRKN* | Parkin(泛素连接酶) | 6q25.2-q27 |
| PARK6 | *PINK1* | PTEN-诱导激酶1(PINK1) | 1p35-p36 |
| PARK7 | *DJ-1* | DJ-1 | 1p36 |
| PARK9 | *ATP13A2* | ATP酶 | 1p32 |
| 酪氨酸羟化酶缺陷 | | | 11p11.5 |

现任何一项表现不是排除PD诊断的必要条件，但提示另一类帕金森综合征的可能性较大。诊断其他帕金森综合征而非PD的临床表现见表66-3。原发性震颤是时常误诊的疾病，震颤通常为双侧，但也可以是单侧。静止性震颤对诊断PD震颤可有帮助，而原发性震颤在静止时不出现，手臂前举时出现，试图活动手臂时幅度增大，如书写或指鼻试验。

表 66-3 可排除原发性帕金森病而支持帕金森综合征的诊断标准

| | 可能的诊断 |
|---|---|
| 既往史 | |
| 脑炎 | 脑炎后 |
| 氧化亚氮、锰或其他毒物接触史 | 中毒性 |
| 最近使用神经安定药物 | 药物诱发 |
| 之后出现帕金森症状 | |
| 头颅外伤 | 创伤后 |
| 卒中 | 血管性 |
| 有下列体征 | |
| 小脑性共济失调 | OPCA,MSA |
| 眼球下视障碍 | PSP |
| 非药物所致的显著的直立性低血压 | MSA |
| 伴或不伴肌张力障碍、失用、皮质型感觉减退、异己肢的显著单侧肌强直 | CBGD |
| 肌阵挛 | CBGD,MSA |
| 病程早期出现步态冻结或跌倒 | PSP |
| 非药物引起自主神经功能障碍 | MSA |
| 流涎过多 | MSA |
| 治疗早期痴呆或幻觉 | DLBD |
| 小剂量左旋多巴导致肌张力障碍 | MSA |
| 神经影像学(MRI/CT)显示 | |
| 腔隙性梗死 | 血管性 |
| 脑室扩大 | NPH |
| 脑萎缩 | OPCA,MSA |
| 中脑或脑干其他部位萎缩 | PSP,MSA |
| 治疗效果 | |
| 对左旋多巴反应差 | PSP,MSA,CBGD,血管性,NPH |
| 大剂量左旋多巴无异动症 | 同上 |

CBGD. 皮质基底节变性；DLBD. 弥散性路易体病，也称路易体痴呆；MSA. 多系统萎缩；NPH. 正常颅压性脑积水；OPCA. 橄榄体-桥-小脑萎缩，MSA. 多系统萎缩；NPH. 正常脑压；OPCA. 橄榄体脑桥小脑萎缩

PD起病隐袭，进行性加重。PD症状如静止性震颤，在起病初期可仅在紧张时才间歇出现。PD患者可存活20年或更长，取决于起病年龄；死亡率接近于同年龄正常个体的1.5倍。PD患者通常死于并发的不相关疾病，或死于运动功能和呼吸功能的减退，或因跌倒继发外伤而导致死亡。典型的帕金森叠加综合征进展更快，通常在9年内死亡。因此，PD的诊断对判断预后和药物治疗反应具有重要作用，PD对左旋多巴治疗有至少中等程度的疗效，而帕金森叠加综合征无效。在疾病早期，鉴别PD与帕金森叠加综合征可能存在困难，随着疾病进展，帕金森叠加综合征的临床特征更为明显，出现其他神经系统症状如小脑性共济失调、眼球下视障碍以及自主神经功能障碍（如体位性低血压、膀胱功能障碍和阳萎）等。

没有实验室检查可用于PD的诊断，其诊断依靠临床表现，需排除其他导致帕金森综合征的病因。用氟多巴正电子发射断层扫描测量多巴胺神经末梢左旋多巴的摄取，显示纹状体的摄取每年下降约5%。多巴胺转运体配体的研究，用正电子发射断层扫描或单光子发射计算机断层扫描，通过配体标记多巴胺神经末梢，取得相似结果。以上神经影像学技术显示，PD和帕金森叠加综合征的纹状体多巴胺能神经末梢摄取减少，但不能区分两者。左旋多巴治疗显著有效有助于鉴别诊断，提示突触前多巴胺缺陷，突触后多巴胺受体完整，是PD的典型特征。

帕金森综合征患者伴有痴呆的鉴别诊断仍然困难。如果患者的帕金森病症状对左旋多巴无反应，诊断应倾向于阿尔茨海默病，偶尔可出现于帕金森综合征。如果帕金森征对左旋多巴有效，且患者在其后出现痴呆，诊断应为PD痴呆（PD dementia，PDD）或者弥散性路易体病（diffuse Lewy body disease，DLBD），亦称路易体痴呆。如果PD症状在痴呆出现时已出现至少一年，应诊断为PDD。如PD症状在痴呆起病前不到一年出现，或痴呆与帕金森症状同时出现，诊断应为DLBD。幻觉是PDD或DLBD的主要特征之一。若无幻觉，要考虑其他类型的痴呆，包括脑血管病、阿尔茨海默病及额颞叶痴呆。DLBD是在大脑皮质和脑干核团中出现路易小体的一种疾病。遗传退行性疾病如额颞叶痴呆是一种由17号染色体tau基因或前颗粒体蛋白（progranulin）基因突变引起的常染色体显性遗传病，全部症状包括痴呆、尿失禁、帕金森综合征，有时伴肌萎缩。PDD与年龄和PD病程延长相关。PDD的发病率约为20%，但PD患者最终发生痴呆的可能性很大，最高估计约为78%。

一些成年人患者可有较为良性的PD表现，极低剂量的左旋多巴能改善症状，疾病不随时间显著加重。这类情况常由常染色体显性疾病——多巴反应性肌张力障碍引起，典型表现为儿童起病肌张力障碍。若成年起病，可表现为帕金森综合征。多巴反应性肌张力障碍无神经元变性，其发病机制为多巴胺合成中的生化缺陷。基因缺陷发生在GTP环化酶1，为酪氨酸羟化过程中的辅酶，即多巴胺和去甲肾上腺素合成过程的关键限速酶。婴儿期帕金森综合征是由常染色体隐性遗传的酪氨酸羟化酶缺陷引起，是另一种多巴胺生化缺陷引起的疾病。青年起病型PD（40岁以下，有些截止到50岁）进展通常较晚发型慢。但青年起病型患者在左旋多巴治疗中更容易出现运动并发症（见下文）。

## 二、帕金森病和帕金森叠加综合征的病理

帕金森病和帕金森叠加综合征都具有黑质致密部多巴胺能神经元变性的病理改变，由黑质纹状体神经元脱失引起纹状体多巴胺缺乏。伴随黑质神经元丢失，胶质细胞增殖，神经黑素丢失，因为神经黑素通常包含在多巴胺能神经元中。在PD中，胞质内包涵体称作路易小体，常在存活的神经元中出现。现已认识到并非所有PD病人都有路易小体；具有parkin（PARK2）基因纯和突变、许多青年起病型的患者，具有黑质神经元变性而无路易小体。路易小体含有多种蛋白，包括α-突触核蛋白的纤维形式。目前，α-突触核蛋白染色是检测路易小体的最敏感的组织学方法。当前研究显示，路易突起（一类轴突上的α-突触核蛋白纤维）首先在延髓和嗅球上出现，随后逐步向上向脑干嘴端发展，从延髓至脑桥再到中脑，随后到达丘脑和大脑皮质。因此，路易突起（及路易小体）并非源自位于中脑的黑质。在帕金森叠加综合征中无路易小体。

多系统萎缩（multiple system atrophy，

MSA)的病理特征之一是出现少突胶质细胞包涵体,这些包涵体中也含有α-突触核蛋白。PSP和CBGD含有tau蛋白丝,这两种疾病具有相似的临床表现,尤其在疾病晚期。PSP表现为黑质和其他核团的神经原纤维缠结,CBGD表现为神经元气球样变,在大脑皮质尤著。

## 三、帕金森病和帕金森叠加综合征的病因和发病机制

除PD的遗传因素(表66-2)外,此类疾病的病因尚未明确。tau基因突变可引起PSP与CBGD。三种导致PD的基因(PARK1,PARK2,PARK5)引起蛋白降解障碍,毒性蛋白积聚,不能经泛素-蛋白酶体途径降解。这就说明,散发型PD若不是都有蛋白质降解障碍,至少也占大部分。PARK1为α-突触核蛋白基因突变,α-突触核蛋白基因(PARK4)染色体区域的重复或三体化也能够导致PD,表明野生型α-突触核蛋白的聚集就能导致神经元变性,而非仅由该蛋白基因突变才能引起。溶酶体酶如β-脑苷脂酶和溶酶体ATP酶(PARK9)的杂合突变,表明底物的错误降解是重要的发病因素。PARK6基因与线粒体功能有关,提示能量代谢损害可导致PD。PARK7为编码抗氧化应激蛋白的基因,说明氧化应激增强可能是PD的危险因素之一。

PD最常见的基因突变是PARK8,尤其是G2019S突变;近5%的家族性PD和至少2%的散发性PD具有该突变。LRRK2基因突变具有特殊的种族分布。G2019S突变在北非阿拉伯人、葡萄牙人、西班牙人和阿什肯纳吉犹太人的发病率高。在中国人中,G2385R突变最常见。LRRK2是具有数个功能域的复杂蛋白质,任一功能域突变均可引起PD。突变致病的原因尚不清楚。α-突触核蛋白积聚能引起突触囊泡膜疏松穿孔,导致储存的多巴胺外漏,胞质中的多巴胺增加并自身氧化形成氧自由基,如多巴胺醌,引起细胞损伤。其他发病机制如下。首先,溶酶体蛋白质降解功能受损引起蛋白质聚集;其次,氧化应激的其他作用,如氧自由基与氧化亚氮反应形成高活性的过亚硝酸自由基;再次,线粒体损害导致ATP产生减少和电子聚集,加重氧化应激,最终导致凋亡和细胞死亡;最后,黑质的炎症改变使得细胞因子产生增加、促进凋亡。以上发病机制学说引导研究者尝试影响潜在发病机制的治疗措施,以降低PD中神经变性的发生率。

## 四、帕金森病的流行病学与临床特征

PD能在任何年龄起病,但在老年人多见,起病年龄高峰在60岁左右。PD发病有随年龄进展而增加的倾向,终生的患病风险约为2%。阳性家族史使PD的患病风险加倍,为4%。双胞胎研究表明,50岁前发病的PD较起病较晚的患者更有可能与遗传有关。

PD早期的症状与体征包括静止性震颤、运动迟缓和强直;与黑质纹状体多巴胺进行性丢失有关。上述症状与体征是多巴胺缺陷的结果,通常能用左旋多巴和多巴胺受体激动药纠正。PD随时间而逐渐进展,非多巴胺相关的症状开始出现,如屈曲体态、冻结现象和姿势反射消失;上述情况用左旋多巴治疗无效。另外,当疾病加重时出现运动迟缓加重、且对左旋多巴无反应。这些棘手的症状会导致残疾。

虽然PD的临床表现以运动症状为主,甚至用于定义帕金森综合征,但还有许多PD病人伴有其他不适,称为非运动症状,包括反应迟钝(精神活动迟滞)、主动性减少和淡漠、痴呆(上文已提)、乏力、抑郁和焦虑、睡眠障碍(睡眠中断和REM睡眠行为紊乱),便秘,膀胱和其他自主神经功能障碍(性欲,胃肠道)和感觉异常。约40%的患者出现感觉症状,包括受累肢体的疼痛、麻木、刺痛和烧灼感。

## 五、治疗原则

帕金森叠加综合征对药物治疗反应不佳,因此着重讨论PD的治疗。以下原则可用作治疗指南。

1. *神经保护治疗* 迄今尚无药物或手术方法能明确延缓PD的进展,但如果存在能推迟疾病进展的药物,应尽早使用。已有证据提示两种药物能减缓临床恶化,即司来吉兰和雷沙吉兰;两者均为化学结构中含丙炔基团的不可逆MAO-B抑制药,能抑制凋亡。

2. *鼓励运动,保持患者的运动功能* 用运动项目鼓励患者自行锻炼,进行肌肉拉伸和全范围

的关节活动，并激励患者积极对抗疾病。PD的非运动症状之一是因运动减少而趋于被动，鼓励活动有助于减轻这些症状。对啮齿动物进行的研究显示，在利于活动的笼内，毒物注射后多巴胺能神经元的变性减慢，推测可能是运动增加了脑内的营养因子。

3. 个体化治疗　没有两个病人是完全相同的：每个病人都有独特的症状、体征、对药物的反应以及一堆的社会、职业和情感问题需要处理。因此，PD的治疗需要个体化。要考虑到每个病人症状的严重性、功能损害的程度、药物治疗的期望疗效和可能风险，以及患者的年龄。年轻患者更容易在左旋多巴治疗中出现运动波动和异动症，老年患者更易出现精神错乱、睡眠-觉醒改变，痴呆和精神症状。

4. 深部脑刺激　立体定向手术置入电极刺激丘脑核团能减轻PD的运动症状，尤其是运动迟缓、震颤和强直。这些也是左旋多巴治疗有效的症状。多巴无反应的症状对于深部脑刺激(deep brain stimulation，DBS)同样无效。DBS最适用于年轻的、左旋多巴治疗有效但易出现运动波动和异动症的患者。DBS临床效果平稳，并能减少药物治疗。

## 六、帕金森病的药物治疗

PD患者的治疗主要分为三类：物理(及精神)治疗、药物治疗以及手术治疗。康复锻炼已在上文提到，应在诊断后立即进行，不过在病程各阶段都有用。在疾病早期，关节应充分伸展，以对抗患者活动范围减少的倾向。在PD进展期，正规的物理治疗对防止关节冻结、指导如何保持最佳的独立运动能力更有价值，尤其是通过步态训练的方法。药物治疗是主要的治疗方法，合适的病人(上文已提及)可选择DBS。

多巴胺替代治疗是PD药物治疗的主要手段，有多种多巴胺能药物可供选择(表66-4)。最有效的药物是左旋多巴，是多巴胺的直接前体。左旋多巴作为氨基酸能进入脑内，而多巴胺则被血-脑屏障阻隔。左旋多巴常与外周脱羧酶联合给药(卡比多巴和苄丝肼)，防止多巴胺在外周组织中形成，以增加左旋多巴的生物利用率，并显著减少胃肠道不良反应。卡比多巴与左旋多巴的复方制剂商品名为帕金宁；苄丝肼与左旋多巴的复方制剂商品名为美多巴。上述复方药物分为标准剂型和缓释剂型。前者带来迅速和可预测的“开”期，后者血浆半衰期略长，但“开”期较慢且不易预测。可尝试将两种剂型联合应用，使左旋多巴的血药浓度平稳并得以延长。商品名Parcopa的卡比多巴/左旋多巴制剂可在患者的口腔中溶解，并由吞咽唾液进入胃。这对于有吞咽困难，或者需立刻服用卡比多巴/左旋多巴而又没有时间找水吞服药片的病人有所帮助。虽然其药动学与吞服卡比多巴/左旋多巴片剂相似，但许多病人相信Parcopa起效更迅速。

**表66-4　多巴胺能药物**

| 多巴胺能药物 |
|---|
| 多巴胺前体：左旋多巴 |
| 外周脱羧酶抑制药：卡比多巴、苄丝肼 |
| 多巴胺受体激动药：普拉克索，罗匹尼罗，罗替戈汀，阿扑吗啡 |
| 儿茶酚胺-氧位-甲基转移酶抑制药：托卡朋，恩他卡朋 |
| 促多巴胺释放药：金刚烷胺 |
| 外周多巴胺受体阻滞药：多潘立酮 |
| MAO-B抑制药：司来吉兰，Zydis司来吉兰，雷沙吉兰 |

虽然左旋多巴是PD对症治疗的最有效药物，但大约60%的患者在左旋多巴治疗5年后发生令人困扰的并发症，包括运动波动(剂末现象)和异动症，小于60岁的年轻患者更容易提早出现。因此，年轻患者常首选多巴胺受体激动药而不是左旋多巴(见下文)。

需要指出的是，左旋多巴突然撤药是不安全的，会导致与神经安定药物相似的恶性综合征，表现为发热、出汗、强直、精神错乱和意识不清。

除了通过芳香族氨基酸脱羧酶(通常称为多巴脱羧酶)代谢，左旋多巴也通过儿茶酚胺-氧位-甲基转移酶(COMT)代谢，形成3-氧-甲基多巴。有两种COMT抑制药：恩他卡朋和托卡朋。这些药物延长左旋多巴的血浆半衰期，只轻微增加其血浆峰浓度，并延长每剂左旋多巴的作用时间。其临床适应证是减少运动波动，如延长“开”期，减少“关”期。因增强左旋多巴疗效，故增加异动症的发生，需要降低左旋多巴的剂量。

恩他卡朋作用时间很短，200mg 片剂与左旋多巴同服；恩他卡朋与卡比多巴/左旋多巴联合制成单独的片剂，称为 Stalevo。托卡朋（100 和 200mg 片剂）作用更强并有较长的有效时间，每日三次。但是它更可能导致腹泻和肝毒性。用药期间应监测肝功能，出现异常应停药。因此，仅在恩他卡朋控制运动症状无效的情况下才使用托卡朋。

在左旋多巴之后，另一种治疗 PD 症状的最有效药物是多巴胺受体激动药，包括数种药物。麦角类复合物如培高利特、溴隐亭和卡麦角林有导致纤维化（心脏瓣膜病变和后腹膜、肺胸膜以及心包纤维化）的可能，所以不再建议使用这些药物；培高利特已退出美国市场。普拉克索和罗匹尼罗在疗效上基本相同。多巴胺受体激动药较左旋多巴更易引发幻觉、精神错乱及精神症状，尤其是老年人。因此，70 岁以上的老年人使用左旋多巴更为安全。另一方面，临床试验证实多巴胺受体激动药较左旋多巴更少导致异动症和剂末现象。但这些试验也表明左旋多巴较受体激动剂能更好地改善症状。多巴胺受体激动药较左旋多巴更易出现的问题还有睡眠发作，包括驾驶时突发睡眠和白天瞌睡；踝部水肿以及冲动控制障碍如性欲过强、强迫性赌博、购物和进食。

最新的多巴胺受体激动药罗替戈汀，通过躯干上部或手臂的经皮贴剂给药。罗替戈汀渗入表皮层和真皮层，到达皮下脂肪并从中缓慢进入血流。经皮贴剂每日只用一次，通常在晨起沐浴后使用，在次日沐浴前移除。新的贴剂应贴在不同的皮肤表面以减少常见不良反应——皮疹的发生。24h 内吸收稳定，有三种不同的剂量（在欧洲为 4 种）：2mg/d、4mg/d 和 6mg/d（加上欧洲的 8mg/d）。对于吞咽困难的患者有效，并有助于减轻运动波动和夜间少动，因为睡前服用的左旋多巴不能维持整夜。效果不如其他多巴胺受体激动药，但作用温和，可减少精神、行为等方面的不良反应。

阿扑吗啡可能是最强的多巴胺受体激动药，但需要皮下注射（在欧洲为舌下含服）。用于深度“关”期的快速治疗。

金刚烷胺有多种作用：具有抗毒蕈碱作用，更重要的是能增加多巴胺从神经末梢的释放，阻止多巴胺在神经末梢的摄取，并阻滞谷氨酸 NMDA 受体。其多巴胺能作用使之成为能改善约 2/3 患者症状的有效药物，但会导致网状青斑、踝部水肿、视幻觉和精神错乱。其抗谷氨酸能作用有利于减轻左旋多巴诱导的异动症，是已知唯一有效的治疗异动症的药物。治疗 PD 的金刚烷胺剂量通常为 100mg，2/d，但抗异动症需要更高的剂量，通常 300～400mg/d。不幸的是，对抗异动症的疗效会逐渐减弱。年长患者不能很好耐受金刚烷胺，因为会出现幻觉、精神错乱等精神方面不良反应。多潘立酮是一种外周多巴胺受体阻滞药，有助于防止左旋多巴和多巴胺受体激动药引起的胃肠道不适。美国无该药，但其他国家有。

B 型单胺氧化酶（MAO-B）抑制药（司来吉兰、雷沙吉兰、和 Zydis 司来吉兰）能轻度改善症状，并不会像 MAO-A 抑制药那样产生血压升高的“乳酪效应”，因此可与美多巴合用。虽然司来吉兰是否具有神经保护作用仍存在争议，评估长期应用的近期研究提示司来吉兰与安慰剂对照组相比，可减少步态冻结，并减慢临床恶化的速度。此益处与轻度的多巴胺能效应无关，因为所有受试者都接受了左旋多巴治疗以改善症状。雷沙吉兰正在接受大规模临床试验，以观察其神经保护的作用。司来吉兰，而不是雷沙吉兰，代谢成为安非他明和甲基安非他明。Zydis 司来吉兰是司来吉兰的舌下含服剂，通过口腔黏膜吸收直接进入血流，不经过肠道和肝，避免代谢成为安非他明类物质。所有这些药物都能减轻左旋多巴引起的运动波动，但可能会增加异动症。

非多巴胺能药物（表 66-5）用于 PD 运动症状和非运动症状的治疗。抗胆碱能药物从 20 世纪 50 年代开始被广泛应用，但是这类药物效果不如多巴胺能药物，包括金刚烷胺。因为老年人易出现记忆损害和幻觉，抗胆碱能药物在 70 岁以上患者应避免使用。抗胆碱能药物可减轻震颤的严重程度。抗组胺药也具有轻度抗胆碱能的作用，老年人可以此代替抗胆碱能药物。另一种可替换的药物是三环类阿米替林，因其也具有抗胆碱能作用。肌松药有时可减轻肌肉紧张和痉挛，并可能协助消除左旋多巴治疗产生的“关”期肌张力障碍和剂峰肌张力障碍。以证实辅酶 Q10 是否具有神经保护作用的对照临床研究正在进行中。

表 66-5 非多巴胺能治疗

| 帕金森病运动症状 |
|---|
| 抗胆碱能：苯海索，苯扎托品 |
| 抗组胺：苯海拉明，奥芬那君 |
| 抗谷氨酸能(减轻异动)：金刚烷胺 |
| 肌松药：环苯扎林，地西泮，巴氯芬 |
| 线粒体增强剂：辅酶 $Q_{10}$ |
| 控制非运动症状 |
| 抑郁：选择性 5-羟色胺再摄取抑制药，三环类，ECT |
| 焦虑：苯二氮䓬类——地西泮，劳拉西泮，阿普唑仑 |
| 精神症状(幻觉、妄想)：氯氮平，喹硫平 |
| 失眠：喹硫平，唑吡坦，苯二氮䓬类，米氮平 |
| REM 睡眠障碍：氯硝西泮 |
| 日间睡眠过多：莫达非尼 |
| 痴呆：多奈哌齐(安理申)，卡巴拉汀(艾斯能) |
| 直立性低血压：氟氢可的松，米多君(ProAmatine) |
| 不宁腿：多巴胺受体激动药，阿片类(如丙氧酚，羟考酮) |

由于抑郁在 PD 患者中常见，并经常先于运动症状出现，此类情感障碍应该得到重视；三环类和选择性五羟色胺再摄取抑制药对抑郁有效。目前尚不清楚哪一类抗抑郁药物治疗 PD 伴抑郁的效果更好。如果患者伴有失眠，使用兼有催眠效果的抗抑郁药可有双重益处，如睡前服用阿米替林。

苯二氮䓬类能减轻焦虑和紧张，因此能用于减轻紧张时加重的帕金森病震颤。地西泮容易耐受且不会加重帕金森病症状。劳拉西泮和阿普唑仑也属于这一类药物。

左旋多巴和多巴胺受体激动药引起的精神症状常通过喹硫平和氯氮平得到控制而不会加重病情。其他抗精神病药可能会加重帕金森病症状，应避免使用。氯氮平比喹硫平效果更好，但使用氯氮平需每周监测白细胞数，应首选喹硫平。两种药均有催眠效应，因此睡前服用可治疗失眠。PD 患者通常无入睡困难，但频繁醒来(睡眠中断)，若再次入睡有困难，可服用短效药物如唑吡坦，有助于再次入睡。REM 睡眠障碍(RBD)在 PD 和 MSA 病人中常见，并常在疾病之前出现。RBD 表现为患者做梦时出现运动，如表现出他们的梦境。通常，REM 睡眠中的做梦常伴有肌肉松弛，但后者在 RBD 中消失。同寝者常被患者的 RBD 惊扰；患者却不知他们在梦中又打又踢。睡前服用氯硝西泮可解决此问题。由夜眠受损或药物治疗(左旋多巴和多巴胺受体激动药)引起的日间睡眠过多，可使用莫达非尼。

中枢胆碱酯酶抑制药包括多奈哌齐和卡巴拉汀，经过 PDD 的临床试验证实能部分减轻认知功能减退及痴呆。PD 的直立性低血压可能与疾病有关(或与 MSA 有关)或由药物治疗引起，尤其是左旋多巴、多巴胺受体激动药和抗抑郁药。氟氢可的松和米多君能在一定程度上缓解直立性低血压。不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)常见于 PD，可能由左旋多巴治疗引发，因为已知无 PD 的 RLS 患者的症状可因使用左旋多巴或多巴胺受体激动药而加重。由于 RLS 可引起夜间睡眠障碍，对于有夜间不宁主诉的患者应当询问有无这一症状。典型的 RLS 症状是晚间或夜间腿部的不适感(皮下蚁走感)，起床行走可缓解。夜间服用多巴胺受体激动药可有效缓解症状，若无效可使用阿片类药物。

## 七、左旋多巴治疗的运动并发症

许多用左旋多巴治疗的患者出现运动并发症(表 66-6)。疗效波动通常首先表现为轻度剂末现象，定义为足量左旋多巴不能维持至少 4h。一般而言，治疗的最初几年，左旋多巴维持时间较长，因此药物的间隔时间并不重要。此后，较长的维持时间逐渐消失，药效缩短，患者出现剂末现象。起初，“关”期较轻微，之后随帕金森病症状加重而加重；同时，“开”期的时间缩短。事实上，一些病人可出现随机的、突发的“关”期，严重的帕金森病状态在数分钟而不是数十分钟内发生，并且不能由左旋多巴的服药时间来预测。许多患者在出现疗效波动的同时伴有异常的不自主运动，如异动症。

1.“剂末”现象的治疗　对于轻度剂末现象，司来吉兰(初始剂量每日 5mg，必要时增加至 5mg 每日 2 次)或雷沙吉兰(0.5mg，1/d，必要时增加至 1mg，1/d)能轻度改善症状。这两种 MAO-B 抑制药能增进左旋多巴的作用，但会引起精神错乱和精神症状，尤其是老年人，故左旋多巴应减量。息宁控释片(卡比多巴/左旋多巴控释

表 66-6 运动波动、异动症及其他运动并发症类型

| | |
|---|---|
| 异动症(舞蹈症和肌张力障碍) | 服左旋多巴后困倦 |
| 剂峰异动 | 睡眠觉醒周期颠倒 |
| 双相异动(剂初和剂末) | 行为和认知 |
| 运动波动 | 生动的梦境 |
| 剂末现象 | 良性幻觉 |
| "开"期延迟 | 恶性幻觉 |
| 药物失效 | 谵妄 |
| 突发、不可预测的"关"期(开-关现象) | 妄想 |
| 清晨"关"期肌张力障碍 | 精神错乱 |
| 日间"关"期肌张力障碍 | 痴呆 |
| 觉醒 | |

片)对轻度剂末现象也有效,可逐步由卡比多巴/左旋多巴标准片换为息宁控释片,或标准剂和缓释剂联合应用。

因控释剂需 1h 以上才能起效,大部分患者需要同时服用卡比多巴/左旋多巴标准片得以产生足够疗效。可尝试单独使用卡比多巴/左旋多巴标准片,将服药间隔时间缩短,但最终大部分患者药效维持时间逐渐缩短。因此,患者一天需要服药 6 次或以上,并且经常因胃肠排空能力障碍而失效。

多巴胺受体激动药与左旋多巴相比具有较长生物半衰期,可与帕金宁标准片或息宁控释片联合使用。与卡比多巴/左旋多巴联合使用可减轻"关"期的严重程度。加用多巴胺受体激动药可能增加异动症的产生,在这样的情况下,左旋多巴的剂量需要减少。罗替戈汀(Neupro 经皮贴剂)对轻度的剂末现象可能有所帮助。

儿茶酚胺-氧位-甲基转移酶抑制药(COMTIs)对治疗剂末现象有帮助。因为恩他卡朋的半衰期短,需与卡比多巴/左旋多巴同时服用,其减少每天"关"期时间的效应与雷沙吉兰相同。对于在特定时间内出现"关"期的患者,可在"关"期之前将恩他卡朋和卡比多巴/左旋多巴同时服用。恩他卡朋无效时,可使用托卡朋,3/d,每两周检测肝酶。经典的托卡朋剂量是初始 100mg,3/d,需要时增加至 200mg,3/d。由于托卡朋可增加异动症,对已有异动症的患者初始剂量使用 50mg,3/d,更为温和。COMTI 类起效快是其显著优点。

行为或感觉的"关"可以像运动的"关"期一样出现,通常在无任何运动"关"期的情况下出现,说明帕金森症状重新产生。行为和感觉的"关"不易被发现,因为医师观察不到任何运动改变。行为/感觉的"关"期包括疼痛、静坐不能、抑郁、焦虑、烦躁不安或惊恐,经常是一种以上症状同时出现。感觉的"关"期如同肌张力障碍的"关"期一样,极难忍受。通常是出现上述一种感觉和行为异常,较出现帕金森病运动症状和肌张力障碍的"关"期,更易促使病人服用越来越多的左旋多巴,成为"左旋多巴上瘾"。

2. *左旋多巴诱导的异动症的治疗* 左旋多巴诱导的异动症主要为两种形式的不自主运动——舞蹈样动作和肌张力障碍。舞蹈样动作通常是不规则、无目的、无节律、突发、快速、非持续性的动作,可由一处肢体转移到另一处。肌张力障碍动作是比较持续、扭曲的收缩动作。许多病人同时有舞蹈样动作和肌张力障碍。肌张力障碍较舞蹈样动作更严重,因为更可能导致残疾。

剂峰异动 仅在左旋多巴血浆浓度在峰值时出现,脑内左旋多巴和多巴胺的浓度过高,减少药物剂量能解决此问题。但由于较低剂量会缩短药效持续时间,因此患者服药次数需要增加。左旋多巴次数增加会造成"开"期延迟,最终导致药物失效。简单的解决方法是加用金刚烷胺,可减轻异动症的严重程度,可能由其抗谷氨酸能作用所致。初始剂量 100mg,2/d,必要时增加至 200mg,2/d。另一种方法是在减少卡比多巴/左旋多巴用量的同时,加用或换用较高剂量的多巴

胺受体激动药。多巴胺受体激动药较少导致异动症,因此较为安全。但在使用相同剂量的左旋多巴的同时再加用激动药,通常会导致异动症增加。若降低左旋多巴的剂量会导致更严重的"关"期,受体激动药就更为重要了。息宁控释片没有帮助,因为频繁应用左旋多巴缓释剂使血药浓度水平在晚上积蓄,增加异动的危险。一旦息宁控释片治疗发生异动,将持续一定时间,因其在血浆中清除缓慢。一些患者的剂峰舞蹈和肌张力障碍在左旋多巴的亚治疗剂量即会发生,降低剂量会加重帕金森病症状。这样的病人适合深部脑刺激疗法(见下文的手术治疗)。

双相异动 在剂初和剂末时出现,而非在血浆和脑内左旋多巴浓度达到峰值时出现。选择性地影响下肢,表现兼有舞蹈症和肌张力障碍。因其机制不明,双相异动症难以治疗。在这种情况下应使用多巴胺受体激动药作为主要药物,左旋多巴作为补充。

"关"期肌张力障碍和"关"期痛性痉挛 可列于"异动症"和"疗效波动",这些肌张力障碍均在"关"期出现。因此,肌张力障碍性痉挛可以是左旋多巴过量的标志,出现在剂峰异动,也可发生在左旋多巴血药浓度较低时,如晨起初次服用左旋多巴之前。"关"期肌张力障碍可在"关"期任何时间出现,但最常见于早晨醒来前数小时,或睡前服用的最后一剂左旋多巴失效时。肌张力障碍时常表现为足部和足趾痛性痉挛,在下一剂左旋多巴起效后缓解。预防"关"期是控制痛性肌张力障碍的最好方法。一种有效的解决方法是以多巴胺受体激动药作为主要药物,左旋多巴作为补充。罗替戈汀经皮贴剂能有效保持药动学昼夜稳定而有所帮助。有报道,巴氯芬对部分病人有改善。睡前服用息宁控释片可预防晨起肌张力障碍,但有些病人需提前设订闹钟,在半夜服用卡比多巴/左旋多巴标准片,然后继续入睡,再按时起床。

## 八、非运动症状的治疗

PD除运动症状外,还有一些因多巴胺能药物治疗而产生的非运动症状。精神改变如精神异常、精神错乱、激惹、幻觉、妄想和睡眠过多可能与非纹状体区多巴胺受体的激活有关,尤其是皮质和边缘系统。老年患者和伴有痴呆的患者对小剂量左旋多巴极为敏感。但是所有PD患者,无论年龄大小,为治疗"关"期若使用过量左旋多巴,均会出现精神症状。

如果幻觉轻微且不可怕,可加用喹硫平治疗,初始剂量为睡前25mg。剂量需要平稳增加,直至幻觉能有效控制。若喹硫平无效或幻觉有恐惧内容,应选用氯氮平,因其比喹硫平更有效。氯氮平不作为治疗多巴胺能诱导的幻觉的首选药物,是因为氯氮平在1%～2%的患者可引发粒细胞缺乏症。由于潜在的并发症,患者需每周检测血细胞数,若出现白细胞减少,应停药。氯氮平和喹硫平常导致困倦,建议在睡前用药。喹硫平可导致跌倒,高剂量氯氮平可导致癫痫发作。氯氮平的剂量和用法与喹硫平相似。氯氮平和喹硫平被称为"非经典抗精神病药",因为两者不会诱发或加重帕金森病症状,PD患者能够使用。在其他抗精神病药中,奥氮平在"非经典"中排在次位,但此药会加重PD症状,"非经典"抗精神病药主要指喹硫平和氯氮平。所有其他抗精神病药,不论是否曾属于"非经典类",实际上都不是,因为都会加重PD。

如果精神症状严重或者患者处于急性谵妄状态,需要住院治疗,立即使用大剂量的氯氮平,并适当减少抗PD药物。为了消除精神症状甚至可以短暂停药,但这一过程需要至少3d的逐步调整,以避免左旋多巴突然撤药引起的神经安定药类恶性综合征。

若幻觉轻微,患者无需住院,且对氯氮平和喹硫平效果不佳或不耐受,医师需要减少一项或几项抗PD药物。所有的抗PD药物都有诱发精神症状的可能,因此疗效不佳的药物可以先撤药。相应的排序为:COMT抑制药、MAO-B抑制药、金刚烷胺、抗胆碱能药物和多巴胺受体激动药,保留左旋多巴作为最有效的药物。

睡眠-觉醒周期改变,白天嗜睡,尤其是在服用左旋多巴之后,夜间失眠在老年患者或伴有认知功能减退的患者中常见。如果患者在每次服药后都出现嗜睡,减少单次剂量可纠正。如果患者一整天都嗜睡而整夜失眠,对于看护者则较为困难。使患者的起居规律符合家中其他人的作息非常重要。应努力在白天给予身体和精神上的刺激,迫使其保持清醒,否则他/她晚上就不能入睡。

在晚上，患者足够困倦才能入睡。如果无效，有必要在早晨使用兴奋药，晚上用镇静药来逆转昼夜颠倒的现象。这需在刺激病人使其白天保持清醒的基础上使用。莫达非尼有时可抑制白天嗜睡，可在早晨和中午服用 1～2 次。PD 患者对哌甲酯和安非他明通常能很好耐受，如果莫达非尼无效，可试用。两种药可使用 10mg，必要时增加一次。鼓励晚间睡觉，除了白天用兴奋药以外，也许有必要使用催眠药。应注意，强效镇静药如苯巴比妥，PD 患者难以耐受。温和的催眠药如苯二氮䓬类或唑吡坦可以使用。在获得抗精神病和抗抑郁疗效的同时，利用喹硫平、氯氮平、米氮平和阿米替林的催眠作用不失为一种好方法。

直立性低血压可能由左旋多巴、多巴胺受体激动药和其他药物引起，如三环类抗抑郁药。这些其他药物应停用，如果直立性低血压仍存在，可使用弹性长袜、氯化钠、米多君(ProAamatine)和氟氢可的松(Florinef)，但常需要减少左旋多巴的剂量。

便秘在 PD 中常见，会被抗胆碱能药加重。除了改变饮食习惯，摄取更多的纤维素食物和水果干以外，聚丙二醇(Mira-Lax)可能有效。对于在"关"期因肠蠕动减慢而腹胀的患者，用左旋多巴使之保持"开"的状态，可能奏效。

抑郁是 PD 一种常见的非运动症状，可能与该病脑内所有的单胺类减少有关。抑郁必须治疗，不仅是疾病本身的因素，而且因为抑郁会影响抗帕金森病药物的疗效。选择性 5-羟色胺再摄取抑制药常有效，如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀以及奈法唑酮和文拉法辛等抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的药物。哪一种抗抑郁药更有效尚不清楚，包括三环类抗抑郁药如阿米替林、去甲替林和普罗替林。因为具有抗胆碱能作用和催眠作用，阿米替林除了抗抑郁作用外也可用于上述过程。但普罗替林没有抗胆碱能作用，若不需要该作用，可以选用。对于重度、难治性的抑郁患者，可采用电休克疗法，有时还能暂时改善 PD 患者的运动症状。

冲动控制障碍 是近几年发现的多巴胺受体激动药治疗的并发症之一，以前未被认识。行为改变包括强迫性赌博、购物、进食和性欲过强。虽然不常见，也会成为严重问题。目前唯一措施是减少或停用多巴胺受体激动药。

## 九、外科治疗

随着对基底节生理功能更好地认识，深部脑刺激术不断进展，PD 的手术治疗愈加可行。立体定向 DBS 已取代旧的脑损毁术，因为后者更易造成永久性的神经功能缺损。DBS 的刺激参数，如电压和频率可以调节，电极可随需要而移除。但是，DBS 非常昂贵，且刺激器需要频繁调节。立体定向的靶点是每个病人个体化的主要因素。丘脑底核(subthalamic nucleus，STN)是最常用的靶点，可以减轻运动迟缓和震颤，并允许左旋多巴减量，从而减轻异动症的程度。苍白球内侧部对控制舞蹈样和肌张力障碍异动症是最为满意的靶点，从而允许较高剂量的左旋多巴控制 PD 的主要症状。丘脑，尤其是腹中间核是控制震颤最成功的靶点，但减轻运动迟缓的效果不如 STN，因此丘脑目前已不作为首选。PD 的手术治疗最好在特定中心由有经验的团队进行，其中神经外科医师、神经生理学家在术中监测调控靶点，神经内科医师调节刺激器。患者需要密切随访，调节刺激器设置使之得以优化。有认知减退的患者不宜行 DBS，因为认知功能可能进一步损害。冻结步态、姿势反射消失和跌倒等难治性症状不能通过 DBS 改善。刺激 STN 主要的效果在于改善对左旋多巴有效的症状。不良反应包括手术并发症、机械故障包括刺激器、导线和电极、体内设备发生感染以及神经和行为的改变，后者包括言语障碍、肌张力障碍性姿势、抑郁、自杀倾向和认知减退。最佳手术候选人为能耐受颅内侵入性操作的年轻患者以及有难以控制的运动波动和异动症的患者。

## 参考文献

[1] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol.2006;5:235-245.

[2] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al.

German Par Hnson's Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006;355(9):896-908.

[3] Klein C, Schlossmacher MG. Parkinsoris disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. Neurology. 2007; 69 (22): 2093-2104.

[4] Krack P, Barir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral srimulation of the subchalamic nucleus in advanced Parkinsoris disease. N Engl j Med. 2003;349(20):1925-1934.

[5] Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. Ann Neztrol 2006; 59(4):591-596.

[6] Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Qualiry Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice Paramerer: evaluation and treatment of depression, psychosis, and demenria in Parkinson's disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommirtee of the American Academy of Neurology Neurology. 2006; 66(7):996-1002.

[7] Pahwa R, Faaor SA, Lyons KE, et al. Qualiry SCandards Subcommitree of the American Academy of Neurology Practice Parameter: treatment of Parkinson's diseasewith moror fiuctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Qualiry SCandarcls Subcommittee of che American Academy of Neurology Neurolo～.2006;66(7):983-995.

[8] Palhagen S, Heinonen E, Hagglund J, et al. Swedish Parkinsoris Scudy Group. Se-legiline slows the progression of the symptoms of Parkinson's disease. Neztrology.200625;66(8):1200-1206.

[9] Weintraub D, Siderowf AD, Porenza MN, et al. Association of dopamine ago-msc use with impulse control disorders in Parkinson's disease. Arch NeztroL2006;63(7):969-973.

# 第 67 章 其他神经变性疾病

原著 Victor Valcour, Bruce Miller
译者 赵迎春 陈生弟



阿尔茨海默病(AD)是临床老年人中最常见的神经系统变性疾病,但其他神经系统变性疾病也很常见。对于临床医师来说这些疾病也很重要。本章通过临床方法来了解常见的神经变性疾病,其研究的重点在早期行为和认知功能改变。通过回顾神经系统变性疾病流行病学、临床表现和实验室检查来进一步了解神经变性疾病的症状,尽可能地将解剖学与临床神经病学相联系。

## 一、成年人认知和行为疾病的评估方法

神经变性疾病的评估是多方面的,需要一个综合的神经病学检查。检查中需要认真询问认知、行为和运动障碍的病史。结合详细的神经系统检查,其目的是明确相应的病变部位。独特的解剖学特征对缓慢进展的神经变性疾病的正确诊断很重要。最早出现的症状,无论是认知、行为还是运动症状都应该重视,这些早期特征对诊断可能是至关重要的。随着疾病的进展,不同变性疾病可能表现出相类似的症状和体征而使诊断更加困难。例如,早期病史提供的反复跌跤,提示进行性核上性麻痹(PSP)和血管性痴呆,但多数痴呆疾病都与基底节病变有关,因而其诊断价值在下降。同样,无论什么病因所致的痴呆,行为和饮食异常是最常见的晚期老年期痴呆的症状,然而,当出现明显的"遗忘"症状时,就应考虑额颞叶痴呆(FTD)的可能性。

认知障碍的评估必须包括记忆障碍、语言障碍、视空间障碍、执行功能障碍和注意障碍(表 67-1)。病史询问还应了解自主神经功能障碍和睡眠障碍,特别强调是否有与快速眼动睡眠(REM)及睡眠呼吸暂停疾病有关的症状。

行为症状的评估对非 AD 的神经变性疾病至关重要。FDP 是年龄小于 60 岁的患者最常见的痴呆。行为改变和人格改变是该病最常见的症状(表 67-4 和在本章后面的讨论)。在评估人格改变时,临床医师应先了解患者发病前的性格特征。人格和行为的改变主要表现在情节记忆缺失、感知能力下降,这均是额叶和前颞叶病变所致。

在评估神经变性疾病时,除从病史中获得的临床印象外,神经科检查非常关键。如通过运动检查能鉴别出病变在锥体系还是锥体外系,同样也能鉴别痴呆可能是 FTD,还是路易体痴呆(DLB)、皮质基底节变性(CBD)或 PSP 所致。脑神经检查应包括眼球运动的范围和凝视障碍,如眼球垂直运动障碍,但保留头眼反射便是 PSP 的特征,而眼球水平方向运动障碍则提示 CBD。某些神经变性疾病患者可见扫视运动障碍。扫视运动检查方法是让患者盯住眼前的物体(如测试者手中的钢笔),然后令其快速向周边目标如检查者手指扫视,不能完成或中断扫视的,称为凝视麻痹。扫视应测试四个方向,以测试患者眼睛的追随能力,让其盯住一个物体,如检查者的手指,然后随着手指水平方向和垂直方向移动。

通过认知、行为障碍病史和神经系统检查,尤其是早期症状可以诊断少数的神经变性疾病。多数情况下,需要结合影像学和实验室检查进一步明确该类疾病的诊断并排除可治的某些与认知功能障碍相关的疾病(表 67-2)。

表 67-1　神经变性疾病的认知评价方法

| | |
|---|---|
| 记忆 | 重复陈述、乱放物品、忘记约会、忘记吃药、重复最近或以前的事情 |
| 语言 | 语言的流畅性、理解、阅读、书写、发音、找词、言词、拼写、说话的内容 |
| 视觉空间 | 迷路、驾驶、感知物体、家庭维修、停车 |
| 执行能力 | 计划能力、灵活或僵化的思维、组织能力、分步骤完成任务的能力 |
| 运动 | 步态、跌跤、震颤、吞咽困难、虚弱、书写、协调能力 |
| 自主神经 | 有无头晕、直肠/膀胱功能障碍、阳萎、低血压 |



## 二、α-突触核蛋白相关疾病

1. 路易体痴呆（Dementia with Lewy Bodies，DLB）　α-突触核蛋白在疾病中的确切作用尚不明确。α-突触核蛋白在突触的聚集提示可能与突触可塑性有关。α-突触核蛋白聚集在 DLB 患者的脑干、基底节和大脑皮质，导致进行性的认识和运动功能障碍。DLB 的流行病学尚不明确，路易体痴呆和 AD 是病理学上极为常见的老年痴呆疾病。事实上，在典型的载脂蛋白 E 关联的 AD 患者，超过 50％的患者可检测到路易体，并且显示和 Aβ-42 有关。基于尸检的研究，DLB 目前尚不能被广泛地确诊。

表 67-2　实验室常用的评价认知障碍的指标

| |
|---|
| 化验检查包括肝功能、肾功能 |
| 全血细胞计数 |
| 维生素 $B_{12}$ |
| 同型半胱氨酸 |
| 甲基丙二酸 |
| 梅毒血清学 |
| 艾滋病病毒 |
| 甲状腺功能 |

报告显示 DLB 的发病年龄为 50－80 岁，平均发病年龄 75 岁，男性略多于女性。业已公认，DLB、AD 和帕金森病痴呆（PDD）这三种疾病在临床和病理上有交叉重叠，同时也带来了临床鉴别诊断困难。对胆碱酯酶抑制药的反应对临床上进一步鉴别 DLB 和 AD 可能有帮助，而 DLB 则对神经安定药更为敏感。

DLB 的特征是认知功能损害的波动性，伴有帕金森综合征和视幻觉。经典的神经量表显示 AD 和 DLB 有所不同。DLB 往往更多涉及顶叶、枕叶病变，累及颞叶较少。随着时间的推移，记忆障碍总会出现。与 AD 患者相比，DLB 患者在检查中表现出更好的情节记忆和识别记忆。由于皮质和皮质下经常同时受累，注意障碍也是该类疾病的核心症状。

认知障碍的波动很大，以至于每天的 MMSE 得分可相差 50％。由于陪护者叙述的病情可能不一致，要得到确切的病史很困难。临床医师应该多关注以下几个方面，包括注意力不集中、凝视、白天嗜睡、讲话不连贯。偶尔患者症状波动严重时，可能会在急诊室被误诊为短暂性脑缺血发作（TIA）或者谵妄。在评价症状波动时应遵循的原则包括一天的波动定量评价和临床波动评价。

与 α-突触核蛋白相关的神经变性疾病有一共同的特点，即 REM 睡眠紊乱（RBD），患者可能把栩栩如生的梦境或恐怖的梦境视为现实。与 15％的 PD 患者和 60％的多系统萎缩（MSA）患者发生 RBD 相比，85％的 DLB 患者可发生 RBD。在 DLB 的诊断标准中，RBD 也被认为是具有提示特征的，自主神经功能紊乱也很常见。但 REM 合并有严重的自主神经功能紊乱时，MSA 的可能性大于 DLB。不明原因的意识丧失是 DLB 的另一个支持特征，超过 40％的 DLB 患者有严重的抑郁症。

2/3 的 DLB 患者有视幻觉、误认或者不常见的妄想。当妄想、误认出现时会把配偶、朋友、亲戚当成骗子，这常是痴呆的首发症状，这时极有可能患 DLB。DLB 还可能出现生动的视幻觉，表现为具有鲜明色彩的人和动物。AD 患者晚期有时也产生幻觉，但 DLB 视幻觉出现较早。病理研究表明，视幻觉患者的颞叶前内侧可见较多的路易体及乙酰胆碱含量减少。视幻觉经常发生在应用

胆碱酯酶受抑制药后乙酰胆碱增加时。

DLB 的另一个特点是同时伴有帕金森综合征,可见于 70%以上的 DLB 患者。常见的症状包括运动迟缓、轴性肌强直较四肢更明显、慌张步态、反应迟钝、表情减少。与帕金森病相比,DLB 的帕金森症状表现为双侧,很少出现震颤。虽然早期 DLB 患者认知功能障碍常见,但却很少单独出现帕金森综合征。左旋多巴治疗 DLB 的疗效不及帕金森病,当然,疗效数据可能失之偏颇。此外,左旋多巴治疗 DLB 可能加剧幻觉症状,临床医师应尽可能避免使用。

帕金森症状会加剧 DLB 的残障并影响其病程。已确诊的 DLB 患者的平均生存期约为 10 年,残疾率以每年约 10%的速度增加,超过了常见的帕金森病的残疾率。有报道病情进展迅速者可在 1~2 年死亡。高死亡率的危险因素包括高龄、幻觉、明显的病情波动及神经安定药的敏感性。

DLB 的诊断标准有助于疾病的诊断,特别适用于研究目的(表 67-3)。在修订的诊断标准中,核心特点包括突出的症状波动、反复的视幻觉以及帕金森症状如肌强直、运动迟缓和表情减少。支持和可能的特征也被定义,为了满足可能的 DLB 诊断标准,两个核心特征或一个核心特征和一个综合征是必需的。

表 67-3 DLB 的 McKeith 标准

| | |
|---|---|
| 1. 中心证据 | 基底节区多巴胺转运体功能降低(SPECT,PET) |
| 进行性认知功能减退 | 4. 支持证据 |
| 早期可能不会出现显著的记忆障碍,但记忆障碍通常进行性加重 | 反复跌跤 |
| | 瞬间,不明原因的意识丧失 |
| 注意力、执行能力和视觉空间能力障碍可能早期出现 | 严重的自主神经功能紊乱 |
| 2. 核心证据 | 系统性妄想 |
| 注意力和警觉性方面的显著波动 | 抑郁症 |
| 经常性的视幻觉 | 非视觉方面的幻觉 |
| 自发性帕金森症状群 | CT/MRI 显示颞叶内侧结构相对保留 |
| 3. 疑似证据 | SPECT/PET 广泛低摄取并伴有枕部活动降低 |
| REM 睡眠行为障碍 | 异常 MIBG 显像 |
| 抗精神病药物的敏感性 | 显著的脑电图慢波活动和颞叶瞬间尖波 |

疑似 DLB 需要两个核心证据或一个核心证据和至少一个疑似证据。

可能 DLB 需要一个或多个疑似证据。可能的 DLB 不应仅有疑似证据。

MIBG (metiaodobenzyl guanidine scintigraphy)

摘自 Adapted from McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB.

DLB 的病理特征是神经元胞质内夹杂的 α-突触核蛋白,称为路易体(图 67-1)。在 DLB 所见的路易体外观上类似于帕金森病的路易体。但路易体的分布超出了黑质与蓝斑,累及到大脑皮质和边缘系统。分布在皮质的路易体缺乏帕金森病患者中存在的典型的致密核心及淡染空晕。DLB 的病理也可见其他的 α-突触核蛋白(路易体)聚集、皮质老年斑、tau 蛋白和海绵状改变。MSA 是第 3 个具有 α-突触核蛋白病理变化的神经变性疾病。

目前,影像学检查并不能进一步鉴别 DLB 与其他神经变性疾病,只能作为支持的诊断。MRI 仅能够查出少数 DLB 的颞叶内侧萎缩,DLB 与 AD 相比,其基底节和中脑背侧脑萎缩更明显。在分组研究中,应用 $^{99m}$ 锝环六亚甲基四胺污(HMPAO)单光子发射计算机断层扫描(SPECT)发现,与 AD 相比,DLB 顶枕区皮质的脑活动减少。多巴胺能 SPECT 显示 DLB 患者在壳核和尾状核多巴胺转运体下降,应用 I-metaiodobenzyl guanindine (MIBG) SPECT 显示

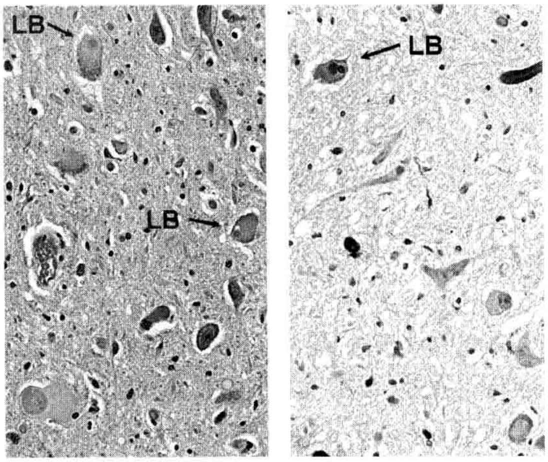



图 67-1 路易小体的 HE 染色(左),α-突触核蛋白染色(右)

DLB 患者节后交感性心脏支配功能降低。可是,这些检查的较弱的可操作性限制了其临床应用。

DLB 的临床恶化快于 AD,在 MMSE 评分中每年下降 4～5 分并不少见。DLB 患者应给予胆碱酯酶抑制药治疗。通常 DLB 对胆碱酯酶抑制药治疗的反应超过 AD。参与社会活动和肢体锻炼可以最大限度地恢复平衡和肌力。如果有明确的帕金森症状,可以使用左旋多巴治疗。患者应尽量避免抗胆碱能药物,包括许多常见的非处方感冒药。如果 RBD 严重的话,可以用氯硝西泮治疗。非典型神经安定药应慎用,除非有难以忍受的行为异常出现。

2. 帕金森病痴呆 痴呆的发生和帕金森症候群之间间隔短暂是 DLB 和帕金森病痴呆(PDD)的不同之处。PDD 的认知功能减退通常出现帕金森病的运动症状确定 10 年之后。相反,DLB 的认知障碍症状早于帕金森症候群 12 个月;虽然“一年规则”在临床往往难以应用。PDD 和 DLB 到底是一个病还是两个病,目前仍有许多争议。有人称它们为谱系疾病,都有 α-突触核蛋白(路易体)聚集。

大约 1/3 的老年帕金森病在疾病进程中出现明显的认知症状。在 PDD 主要表现运动症状和精神运动缓慢、反应迟钝和注意力不集中。业已用于治疗帕金森病的药物可以影响认知和理解力,但由于年龄的增长,该年龄段的认知功能障碍可由多方面因素所致。因此大量的帕金森病患者将发展为与 AD 共存的局面。可用于预测帕金森病患者发生痴呆的可能因素包括老年人运动症状出现的早晚、运动迟缓、非震颤为主的 PD、双侧运动症状起病和左旋多巴反应性下降。抑郁症和视幻觉可能会增加痴呆的风险。通常 DLB 的临床进展比 PDD 要快。

3. 多系统萎缩 多系统萎缩(MSA)是散发性疾病,以多部位神经系统变性和进展性临床病程为特点。典型患者的生存期为 6～10 年,估计 10 年存活率为 40%。发病率相对较低,估计 0.6/100 000 人或 1.86～4.9/100 000 人。在年龄超过 50 岁人群中,MSA 发病率可增高至 6/100 000 人。发病平均年龄为 54 岁。虽然目前推测有环境和遗传倾向,但没有一个因素被最后确定。流行病学研究表明,接触杀虫药可能是潜在的风险。MSA 发病男性是女性的 3 倍。有限的流行病学数据表明,吸烟者发病率较低。

1969 年首次使用 MSA 这一概念,MSA 包括以前被称为纹状体黑质变性(现称为帕金森病 MSA-P)、原发性直立性低血压和橄榄桥脑小脑变性(现称为小脑 MSA-C)。MSA 亚型均显示累及神经系统的主要部位。有突出直立性低血压特征的患者生存率下降。

MSA 的主要症状多变,包括小脑症状、自主神经功能障碍、锥体束征以及帕金森症候群。大多数(80%)有帕金森症候群(MSA-P),约 20%小脑症状(MSA-C)更加突出。更常见的帕金森症候群的特点是行动迟缓、肌强直、姿势性(而不是静止性)震颤。在大多数情况下自主神经功能障碍症状早于运动症状。步态不稳常见,但在早期阶段发生的频率较 PSP 低。在早期阶段,部分 MSA 患者症状类似帕金森病,但在 5 年内会出现更多的症状。步态不稳、共济失调和构音障碍更多见于以小脑症状为主的 MSA 患者。小脑功能障碍所致的构音障碍表现为生涩、断续语言、爆音性呐吃和吟诗样语言。

自主神经症状包括直立性低血压、勃起功能障碍、便秘和尿失禁。虽然直立性低血压很常见,但却极少发生晕厥。虽然在临床收缩压下降 20mmHg 或舒张压下降 10mmHg 同时不伴有心率加快也有意义,但诊断 MSA 患者直立性低血压的标准为收缩压下降 30mmHg。在 30 岁以前出现可疑 MSA 的症状或有相似疾病的家族史的

患者应怀疑不是 MSA 而考虑其他诊断。

大多数 MSA 患者有睡眠障碍，通常为睡眠断续(53%)、早醒(33%)和失眠(20%)。与其他 α-突触核蛋白相关疾病相比，MSA 患者 RBD 常见，60%的患者伴有 RBD。MSA 也常有夜间打鼾和阻塞性睡眠呼吸暂停。打鼾与生存率下降和猝死相关。

某些患者的头颅磁共振发生改变，但对诊断缺乏敏感性和特异性，包括 $T_2$ 加权像低信号和壳核萎缩，以及轴位像壳核边缘狭缝状边际低信号。在桥脑和大脑脚出现“十字征(Hot cross bun)”特点，认为是脑桥小脑纤维发生退行性变化引起的。但这一特点缺乏敏感性，在帕金森病患者也可见到，在萎缩的脑干、小脑中脚和小脑也可见到。MSA-P 的纹状体和脑干萎缩非常严重，但不是与帕金森氏病鉴别的特定表现。在 MSA 中可见肛门括约肌肌电图(EMG)异常，虽然尚不能在临床与早期帕金森病相鉴别。

MSA 的病理特征是脊髓和大脑皮质神经细胞脱失、胶质细胞和胶质纤维增生。在基底神经节、黑质和橄榄桥脑小脑通路也有同样改变。在病情严重时，肉眼下壳核萎缩可呈灰绿色筛孔状，同样在 DLB 和 PD 也可见到，是由 α-突触核蛋白聚集形成半月形、椭圆形或圆锥形嗜银神经胶质细胞胞质内包涵体所致。

疾病早期阶段的对症治疗中，约 1/3 患者左旋多巴治疗有效。应鼓励患者侧卧睡眠并减少仰卧睡眠，以尽量减少气道阻塞。应考虑积极使用简易呼吸器以控制打鼾及呼吸暂停，微创侵入性治疗包括气管切开术应谨慎考虑，尽量保证生活质量。睡前服小剂量氯硝西泮对 RBD 可能有效。应注意血压波动可能会影响疾病的相关症状。尽量避免乙醇、冷冻食品或憋尿，保持大便通畅。弹力袜和抬高床头可能有益处。可以使用米多君或氢氟可的松药物治疗。MSA-C 患者比 MSA-P 患者维持正常活动能力的时间要长。

## 三、与 tau 蛋白、前颗粒体蛋白或 TDP-43 病理有关的神经变性疾病

1. 额颞叶变性综合征　额颞叶变性(FTLD)包括额叶变异性 FTD(FTD)、进展性非流利性失语(PNFA)和词义性痴呆(SD)。最近的研究表明，FTLD 与其他一些神经变性疾病如 CBD、PSP 和运动神经元病密切相关(图 67-2)。

FTLD 的核心病理解剖特点是非对称额叶皮质和前颞区皮质结构改变，但后部皮质结构改变较轻。由此产生的脑萎缩可能是严重的，有时被称为“刀缘”，脑重量可低至 750g(图 67-3)。患者主要表现为与大脑明显萎缩和功能受损的部位相关的行为或语言缺陷。额叶变异性 FTLD(FTD)患者的广泛行为缺陷最常见。



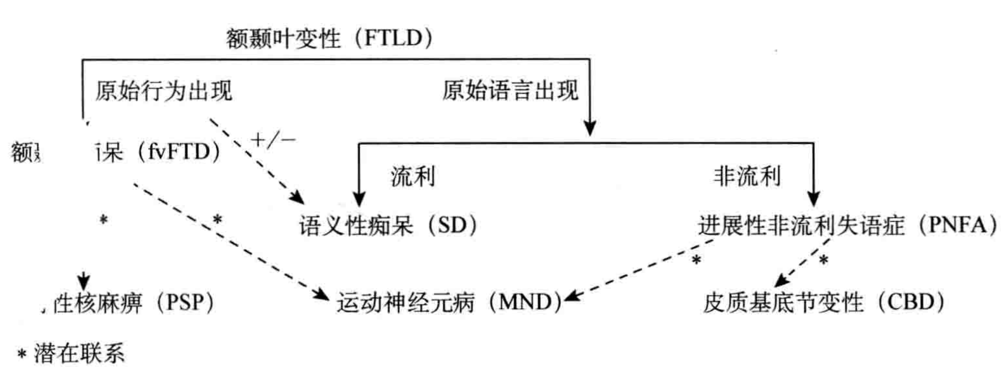



**图 67-2　额颞叶变性和其他神经变性疾病的潜在联系**

与优势半球语言障碍、PNFA 和词义性痴呆(SD)两个综合征明显重叠，最常见与 SD 重叠。FTD 和 SD 各重叠约 40%的 FTLD 症状。约有 50%该类疾病的病理基础是 tau 蛋白的异常堆积。最近的研究表明，前颗粒体蛋白(progranulin)和 TDP-43 蛋白的异常可能阐明绝大多数非



图 67-3　经病理证实的 59 岁 Pick 病女性患者脑部 MRI、$T_2$ 加权轴位像（左）和 $T_1$ 加权冠状像（右）

tau 蛋白异常堆积疾病的病理机制。

许多 FTLD 患者被误诊为 AD。除了个性和行为特点变化外，以下特征提示 FTLD 的可能性，包括早期社会行为异常、缺乏同情心和共鸣、重复运动或重复语言。当认知测试完成后，如刻板动作和行为发生，同时又缺乏与后部脑结构有关的突出的遗忘和认知损害，如计算和视空间障碍时，就应怀疑 FTLD。FTLD 是年龄小于 60 岁患者中最常见的痴呆类型。

在认知功能减退的最初阶段，单纯的语言症状持续至少 2 年的患者可称之为原发性进展性失语症（PPA）。PPA 患者外侧裂周围、前颞叶及基底神经节区的左侧萎缩较右侧明显，同时伴顶叶下部萎缩。基于对解剖学、症状学和语言学方面的仔细研究，可以认为 PPA 可能是一系列疾病，如最常见的 PNFA、SD 和 AD 的 logopenic 变异型。随着症状的进展，部分 PNFA 患者可能发展为 CBD 或 PSP，但较少发展为肌萎缩侧索硬化症（ALS）。因此，留意运动症状的发展十分必要。在某些原发性语言困难的患者中可有艺术行为的变化。

进一步临床区分各种 PPA 综合征很有必要。基于载脂蛋白 ε4 表达的临床研究，PPA 的 logopenic 变异可能是 AD 的语言表现，尽管缺乏这一关系的病理学证据。由此可见，这些患者语言量减少，常因句法理解和命名能力损害而出现语速减慢。Logopenic 变异与短时语音记忆缺失有关。这些患者表现出明显的回忆障碍，表现为在重复部分较长的词组时遗忘。随着病理研究的进展，如果进一步阐明 AD 的病因学，胆碱酯酶抑制药或与淀粉样蛋白有关的治疗措施可能会用于这些患者的治疗。

2. 进展性非流利性失语症　患有进展性非流利失语（PNFA）的患者通常讲话吃力，语法错误，且运用复杂的语法困难。言语失用症表现为不能表达言语，即不能通过与发声有关的肌肉运动来编程相应的感觉运动指令。这将导致开始说话、声音转换、省略、音节换位时困难，以及表达语句速度较慢且间断有不恰当的停顿。患者可能会有表达多音节词困难，且会产生多种错误。言语失用症定位于左前岛叶。

命名不能表现为多变、经常出现言语错乱。言语减少，丢词，经常会说“这”。与 SD 患者相比，PNFA 患者往往用名词多于动词。这些患者单个字和词语的理解相对较好。因此认为 PNFA 很少出现虽词语表达障碍，但语法清晰保留的情况。PNFA 患者可以保留精确的洞察力，但常伴有抑郁症。行为障碍在疾病早期阶段不常见。

11 例 PNFA 患者的头颅磁共振检查表明，用基于体素的形态测量学（VBM）确定的萎缩部位通常是不对称的。主要在左侧优势半球的额叶下部、岛区和尾状核。FDG 正电子发射断层扫描（PET）可以检测到左额叶代谢降低。

3. 词义性痴呆（SD）　与 PNFA 患者相比，SD 患者语言流利，语法准确，但其特点是语义知识的缺失。词义记忆是有关人、物体、事实和文字的渊博知识。与片段记忆不同，该类型的记忆与时间和空间无关。因此，这些患者不记得自己在什么时候什么地方学到了这些知识。最后，这些患者丢失了所有关于这些事情和文字的知识，表现出多种模式的失认症。因此，即使提供给患者物品的名称，也不能认出该物品。这些患者在早期经常意识到找词困难，但没有理解困难。词义错误频繁，经常寻找替代文字，且经常使用非特定的词组，例如“材料”和“东西”。与语法和动词辨认一样，重复与词韵是保留的。

SD 患者表面上也常表现出读写困难，读不规则发音词时困难，例如“gnat”，“heir”和“pint”，这类词的发音不遵循音系学发音。在神经心理学测试中，SD 患者的语言流畅性和对抗性命名测试不满意，尤其在低频音段词。SD 患者经常难以叫出

名人的名字。记忆缺失方面与AD患者相比，SD患者的远期记忆不如近期记忆。

在所有的PPA综合征中，SD患者的行为障碍最常见，行为障碍被认为是支持SD诊断的症状。和FTD相同，SD患者的行为障碍经常涉及饮食失控、去抑制和异常运动行为。SD的诊断标准包括如下行为异常：同情心缺失、散漫、小气（过度节俭、吝啬）、思维僵化。SD患者会出现冲动行为，视警觉过度，例如发现检查者头发上的一点微妙的不协调或者街上的一枚硬币时会很惊讶。他们可能存在感情困惑，尤其是负面情绪，如悲伤、愤怒和害怕。突然出现的行为症状与病情的持续有关，但也可能是早期症状。PPA综合征的患者有早期行为异常时应该警惕是否为SD。

解剖学研究可以解释为什么SD患者经常表现行为异常。SD患者病变常在左前颞叶，通常向前扩展至前额叶，最终扩展至右中前额叶、右眶额叶和右侧岛叶，这些都是与行为相关的区域，如表现为去抑制和冷漠等。PPA患者语言障碍的多样性和PNFA患者的行为问题可能都是由于上述脑部病变所致。

SD患者在尸检时常显示泛素阳性和tau蛋白阴性。高达1/3的患者有淀粉样斑块。在一个小系列研究中，出现淀粉样斑块而行为症状缺乏。某些PPA综合征患者有AD，这种神经病理学上的重叠可能是导致诊断敏感性差的缘故。

4. *额叶变异性额颞叶痴呆（FTD）* FTD表现为隐匿发病的人格改变和不恰当的行为。平均发病年龄55岁。最常见的症状包括去抑制，冲动控制缺乏，对他人同情和怜悯的缺失，不恰当的社会行为（表67-4）。患者可以发展为定型行为，如没有明确目标的重复、不变的行为及动作，具体包括计数、数步测距、组织或重复使用口头禅。不适当的社会行为可包括店铺盗窃及其他犯罪行为，如公共场所小便、令人厌恶的言论和公共场所自慰行为。持续言语重复也很常见。常可见到患者喜欢甜食，不能适当控制进食量时，可发生明显的体重增加。患者在疾病后期言语增加，且会刨根问底。

FTD患者往往被误诊为精神疾病。患者可能会出现幻觉，经常伴有怪异或浮夸的色彩。表现出同情感缺乏并有冷漠、迟钝。当前扣带回和中额叶出现损害时，冷漠的表现尤为突出。部分患者的信仰和态度会发生很大变化，包括宗教信仰的变化。与AD相比，抑郁症在FTD不常见。

神经心理测试表明患者执行功能和记忆存储异常，记忆存储异常包括一般视觉空间技能和非文字记忆。因此，即便是有明显功能障碍的患者，MMSE分数仍可能很高。FTD患者还表现出设置转移（set-shifting）、概念形成和抽象推理方面的异常。他们可能表现为去抑制、冲动和判断力差。这些行为可以降低非文字记忆的评分。如果进行仔细检查，评分的降低往往伴随着创造新词和词义的曲解，即患者原来学习过的词汇并不包括这些词（在认知评估时假阳性）。

行为症状是痴呆综合征最常见的晚期症状。因此，已经诊断的痴呆患者如果出现行为和人格症状时，应考虑FTD的可能。首发症状（通常是表现症状）在评估神经变性疾病时非常重要。

FTD患者通常有严重的额叶萎缩，表现为双侧前额叶萎缩，这与患者的症状相符。因此，右侧额叶萎缩较左侧明显的患者其行为症状更严重。早期的脑萎缩仅为额叶前内侧的眶面和海马的轻度萎缩，随着病情的进展，逐渐累及前额叶、颞叶皮质和基底神经节。到疾病后期，脑萎缩也愈来愈重。食物和药品监督管理局（FDA）已批准SPECT和FDG PET技术用来鉴别FTD和AD。SPECT和FDG PET都显示FTD患者双侧额叶代谢或血流灌注降低。

5. *皮克氏病* 皮克氏病是一个病理学诊断，皮克氏病见于少数FTLD临床病例。德国神经学家阿诺德·皮克1892年首先描述了该疾病。皮克氏病的病理特征是神经元内出现嗜银包涵体，此细胞包涵体称为皮克氏体，肿胀的淡染神经元被称为皮克细胞。通常涉及脑皮质大锥体细胞的脱失，导致选择性额极和颞极萎缩，脑组织呈现海绵状改变。皮克氏体主要局限于颞叶腹侧面、边缘皮质和旁边缘皮质。中央前回和中央后回无明显萎缩。皮克氏体最主要存在于海马和杏仁核。皮克氏体主要由随机形成的tau蛋白细丝组成，在AD，tau蛋白病理改变（神经原纤维缠结）在齿状回不明显，但皮克氏病时该部位明显受累。

表 67-4 额叶变异性额颞叶痴呆的行为综合征

| |
|---|
| 危害社会行为 |
| 淡漠 |
| 信仰的改变(超宗教信仰、态度的改变) |
| 渴求(糖果、增加体重) |
| 犯罪行为(偷窃、人身攻击、公共场所小便) |
| 妄想 |
| 去抑制 |
| 欣快(不合适的戏谑) |
| 过多的言语(在疾病后期言语增加,刨根问底) |
| 性欲亢进(冒犯性言语、手淫) |
| 阳萎和性能力下降 |
| 冲动 |
| 缺乏同情心(冷漠、自私) |
| 强迫行为 |
| 持续言语增多 |
| 目光短浅 |
| 刻板行为(计数、数步测距、重复使用口头禅) |

6. 其他额颞叶变性(FTLD)的神经病理学 50%FTLD 与 tau 蛋白病理相关。tau 基因产物有 6 个亚型,其中 3 个亚型产生 3 个微管结合复制(3Rt)和另外 3 个产生 4 个微管结合复制(4Rt)。尽管有很大的变异性,但 Pick 病一般与 3Rt 相关。对比而言,PSP 和 CBD 与 4Rt 相关。本章节后面将介绍 PSP 和 CBD 的临床特点和神经病理学。

tau 蛋白不染色的 FTLD 病例组织病理学则表现为神经元缺失和神经胶质增生,而并没有神经原纤维缠结或皮克小体等典型的特点。以往,已经使用了痴呆这一缺乏特征性组织学特点(DLDH)的术语。然而,新的发现可能会使许多 FTLD-U(泛素)疾病重新分类。但 FTLD-U 疾病的重新分类也可能明确地按诊断分类。在所有非 tau FTLD 疾病中,FTLD-U 可能超过 50%。这些 FTLD-U 病例大多数有明显泛素染色的神经元包涵体,但没有其他典型病理特点。这些包涵体 tau 染色阴性,分布在新皮质和前角细胞。运动神经元病和非运动神经元病患者中也存在该病理特点。

FTLD-U 的泛素包涵体内含有许多蛋白,这些蛋白包括神经微丝、P62、HSP70 以及 TAR DNA-结合蛋白(TDP)-43。据估计,TDP-43 在以前被定义的 DLDH 疾病中占 50%以上。此外,FTLD 和海马硬化也有重叠。在 Mayo 临床医学杂志发表的一组病例中,70%的海马硬化患者表现为 FTD 病理改变。

遗传学的深入研究显示,FTLD 早期微观相关蛋白 tau(MAPT)的突变在帕金森病(FTLD-17)相关的家族性 FTD 患者中也存在。近来,发现了前颗粒体蛋白(PRGN)基因(与 tau 基因类似)突变,到目前为止,4 个不同的突变类型已经被描述。该变异在散发 FTD 病例中超过 11%,家族性 FTD 病例则占 25%。迄今,这一突变的病理学特点和临床表型仍未被完整描述。在一组两个家系中,疾病的发生为 35—75 岁,临床表现不同,主要表现为语言损害、行为改变以及帕金森症状群。

FTLD 相关突变的其他独立病例已有报道,包括缬酪肽染色蛋白基因(VCP)和多泡体蛋白 2B(CHMP-2B)。有 VCP 突变的患者最终发展成一个有包涵体的罕见肌病,即早期的骨骼 Paget's 病和 FTD(IBM-PDB-FTD)。

7. FTLD 的治疗 目前没有根治方法,FTLD 的治疗主要是对症治疗,包括美金刚和锂剂等许多可能的治疗方法有待进一步研究。基于少数非随机研究或动物实验,选择性的 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI)可能对控制行为症状有益,包括嗜糖症和强迫症。如果妄想难以对付,可考虑应用非典型神经安定药。胆碱酯酶抑制药治疗缺乏理论依据,它还会加重激惹。与典型 AD 患者的精神激惹不同,对 FTLD 患者的看护十分重要。与 AD 照料者相比,在 FTLD 存在不同的社会问题和行为问题,在 FTLD 较年轻患者和照料者会在典型 AD 支持组中产生一种孤独感。

## 四、肌萎缩侧索硬化症(ALS, LOU GEHRIG's 病)

1869 年,法国神经学家首次定义 ALS。Jean-Martin Charcot 描述为一种进展性神经变性疾病,它同时表现为上运动神经元和下运动神经元症状和体征。ALS 的名字起源于髓磷脂苍白体,髓磷脂苍白体位于脊髓的侧索,神经轴突退变从上运动神经元延伸到四肢。在美国,ALS 又称

Lou Gehrig's 病，因为美国著名棒球运动员 Lou Gehrig 1941 年死于 ALS。该疾病的发病率每年接近 1～2/100 000，男女比例为 2∶1。每年约有 5000 人患 ALS。ALS 和 FTLD 发病高峰都出现在中年期，但在中年以前也可见到该病。

以常染色体显性遗传的 ALS 超过 10%，在这些患者中有 2%会发生 CU/ZN 过氧化物歧化酶 I(SOD I)突变的危险。大多数患者是散发的，ALS 的病因仍未明了。有趣的是已有小样本病例报道，包括最近报道的 3 名意大利业余足球运动员，ALS 的神经病理学包括常出现在下运动神经元中的神经元细胞质内的泛素蛋白包涵体。近来，发现这些包涵体含有同样出现在 FTLD-U 中的 43-KDA tau DNA-结合蛋白（TDP-43）。这与以前认同的 ALS 和 FTD 有关相符。该项研究发现 TDP-43 免疫反应在所有散发 ALS 患者和没有 SOD I 突变的家族性 ALS 患者中均可见到。

ALS 患者的典型表现为一个或多个肢体的无力、不能解释的绊跌或持物不稳。手指的精细动作笨拙，比如扣纽扣或书写困难。患者经常表现为痉挛、讲话含糊、吞咽困难和声音嘶哑等球麻痹症状。大约 25%的患者表现为球麻痹症状，且在年老患者更为常见。45%以上的患者会进展为假性球麻痹，表现为在某些场所不能自控的强哭或强笑。许多患者表现为缓慢进行性的行为症状，包括情感淡漠、缺乏同情心和领悟能力差。

ALS 患者神经系统检查可见上运动神经元和下运动神经元病变。肌肉萎缩以手部鱼际或小鱼际为著。下运动神经元病变以肌束颤动和肌肉无力为主。上运动神经元病变表现为轻度肌张力增高、腱反射亢进和足趾反射异常。EMG 是 ALS 的诊断标准之一。

ALS 的临床症状通常进行性加重，3 年存活率仅 50%。肌肉无力会进展为不能行走、讲话困难和吞咽困难。FDA 已批准利鲁唑用于治疗 ALS，利鲁唑能延长患者生存期并延迟使用呼吸机辅助通气。因此 ALS 的治疗旨在控制症状和提高生活质量，需要多学科的治疗方法包括辅助支持疗法如理疗、辅助呼吸治疗和社会方面的支持。

## 五、皮质基底节变性

皮质基底节变性（CBD）的典型症状表现为不对称的帕金森样症状，常会伴有上肢强直性运动不能。许多患者主诉“无用”的上肢或步态异常。但首发症状很少表现为语言障碍或行为异常，这一症状确实产生，表现为与 FTLD 相似的症状，应该要考虑 CBD，尤其是那些表现为 PNFA 的患者。偶尔有患者在发病的头两年，言语异常是唯一的症状，临床表现为 PPA 综合征的患者需考虑可疑的 CBD 诊断。

CBD 患者的平均发病年龄为 60 多岁。许多研究表明，女性比男性更易患病。尽管家族性 CBD 与 tau 和前颗粒体蛋白基因突变相关，但 CBD 通常是散发性的。许多患者在毕生也可能得不到确诊。

早期的临床表现包括单侧肢体强直（75%）、运动迟缓（71%）、姿势不协调（45%）。CBD 的不对称帕金森症状可能非常严重，经常上肢远端较下肢远端更易受累。随着疾病的进展，可波及其他肢体。严重的上肢张力异常常可致肌肉挛缩、拇指屈曲成抓握状、腕关节屈曲。有时表现为肢体浮置，肢体经常挂钩在衣服上面或抓住身体的某个部分，这些症状好像患者都不能控制。偶尔肢体的特征性强直会与其他手指的运动发生冲突。尽管有时也出现下肢远端肢体浮置，但这不是 CBD 的特征性症状。局部反射性肌阵挛首先表现在手指，其次为手，远端叩诊可诱发反射性肌阵挛。

CBD 有皮质感觉缺失而无周围感觉缺失，可以通过检查失认症、感觉异常或两点辨别不能予以区别。患者有双侧肢体失用，可发生睁闭眼不能。正常速度的眼球运动检查可以诱发潜在的眼震。多为水平方向眼震，核上性垂直凝视麻痹也可出现。

一项研究表明，1/3 痴呆患者合并 CBD。但这可能低估了认知障碍的发生率，因为几乎所有 CBD 患者都存在高级皮质的功能缺陷。典型的认知功能障碍如执行能力、计算力、视空间能力的丧失在解剖学上定位在额叶和颞叶。患者行为异常经常出现，包括抑郁（近 3/4 患者存在）、情感淡漠、易怒和焦虑，也可见到失落感、言语障碍、便秘和小便急促。

CBD 与 FTD 和 PSP 有许多共同的神经病理学异常。这表明一系列类似疾病与潜在的 tau 病

理相关。新皮质的球形神经元缺失以及星形胶质细胞 tau 染色斑块是诊断 CBD 的组织学依据。与 Pick′s 病不同，球形神经元广泛存在，涉及主要的感觉和运动区域，且皮克小体不存在。神经心理检查表明额叶和颞叶上部常严重受损。皮质脊髓束继发变性。严重时，可以出现旁矢状上部额回和顶小叶的不对称萎缩，但颞叶和枕叶很少累及。

CBD 尚无特效治疗方法，主要是对症治疗。左旋多巴对少数患者有效。肌肉松弛药、理疗以及运动锻炼有效。氯硝西泮治疗对肌阵挛可能有效。应用胆碱酯酶抑制药治疗 CBD 目前尚没有理论依据。

## 六、进行性核上性麻痹

进行性核上性麻痹（PSP）又称为斯蒂尔氏-理查森-奥尔谢夫斯基（Steele-Richardson-Olszewski）综合征，表现为典型锥体外系运动症状和核上性眼球运动异常的进展性神经变性疾病。PSP 患者表现为运动异常、认知或精神异常。人群发病率大约为 1/100 000，55 岁以上人群发病率增加至 7/100 000。确诊的患者以六七十岁者居多。仅有少数家族性病例报道，表明常染色体显性遗传在 PSP 并不明显。

PSP 最初症状特点是几乎所有患者都存在运动异常，表现为早期步态异常，60%患者疾病初期易跌跤。患者常围绕一个支点旋转，并有向后跌倒的倾向。其他症状包括肌强直（轴性多于四肢）和吞咽困难（发病头 5 年 46%发生），运动迟缓仅在 1/4 的尸检证实的患者存在。强直性构音困难导致言语含糊不清，最终患者成为哑巴。

眼球运动障碍是本病的特征性表现，垂直核上性麻痹则是诊断此病的标准之一。可为向上或向下垂直凝聚麻痹，但 PSP 向下的垂直凝聚麻痹更为常见。尽管存在垂直凝聚麻痹，疾病早期垂直运动的头眼反射仍可保留。PSP 患者常可见肌肉方波样抽搐、眼球的潜在运动和外展运动不足，（扫视运动）及追随目标能力减退。体检可以观察到患者瞬目减少和毛皮眉头。

尽管 PSP 患者早期的认知障碍表现不同，但常存在，行神经心理学测试可以发现。由于在临床上跌跤和运动异常较常见，故认知障碍常被忽视。认知障碍的病灶定位于额叶、颞叶以及皮质下区域。文献报道，PSP 存在思维缓慢、口头表达流畅程度和执行能力低于期望值，特别是词语和视觉记忆减退。行为异常包括冷漠、强迫症状、固执和利用行为。本病的神经心理学异常和行为异常与 FTD 相似，这与 FTD 和 PSP 存在病理学改变重叠是相符的。

PSP 的治疗主要在于控制症状。针对言语和视觉方面的专业治疗可能有效。预防跌跤非常重要，但是冲动行为和沟通不畅限制了治疗的效果。左旋多巴对部分 PSP 患者可能有效，但是最终会失效。确诊后的 PSP 患者存活期为 6～10 年。

## 七、脊髓小脑共济失调

脊髓小脑共济失调（SCA）是一组主要累及小脑的进展性异质性疾病。目前 SCA 的分类是依据已知的基因突变类型。在 www.geneclinics.org 网站可以看到研究综述、实验研究和基因突变等详尽资料。

SCA 呈常染色体显性遗传，基因突变与重复三核苷酸扩增相关，但外显率变化很大。回顾性研究表明多谷胺酰胺重复片段的长度可能是起病年龄的主要决定因素。40%～60%的 SCA 为家族性遗传，25%为散发性患者。可能患者年龄越大（>40 岁），基因突变越少。SCAs 的患病率为 1～4/1000 000，因地域不同存在差异[SCA 2（古巴），SCA 3（亚速尔群岛），SCA 10（墨西哥）]。常在年轻人或 30 岁前发病，但是许多 $SCA_s$ 患者的发病可到更大年龄。

经常可见到 SCA 表型重叠，在疾病早期常出现进行性小脑功能障碍是本病的特点。随着疾病进展，SCA 常影响到小脑以外的脑干、基底节和皮质。临床症状包括眼球运动障碍（SCA1，2，3）、视网膜病变（SCA7）、癫痫（SCA10，17）、周围神经病变（SCA1，2，3，4，8，18，25）以及认知和行为障碍[SCA17，齿状核红核苍白球丘脑下部萎缩（DRPLA）]。

表现为进展性小脑功能异常的患者需考虑其他神经变性疾病，包括线粒体疾病、亨廷顿病、脑白质营养不良症、佛雷得里克氏共济失调、MSA、朊蛋白病和脆性 X 综合征相关的基因突变疾病。表现为亚急性小脑功能障碍症状的患者应考虑副

肿瘤疾病。零散的临床病例报道表明对症治疗、理疗、专业治疗和遗传学咨询对患者有益。

## 八、关于非阿尔茨海默病的神经变性疾病的结语

科学进展明显改变了以往几十年我们对于非AD神经变性疾病的认识，但仍存在许多未解的问题。许多神经变性疾病的症状和病理是相互联系的，这使我们对于疾病的理解更加深入。临床医师可以准确描述疾病的临床表现，神经病理学研究从提供的线索为临床医师提供证据。联合非侵入性诊断方法（如通过结合在淀粉样斑块蛋白上的匹兹堡复合物B新的配体所呈现的PET图像）达到促进基于病理学治疗的最终目标。

## 参考文献


[1] Belfor N, Amici S, Boxer AL, et al. Clinical and neuropsychological features of corticobasal degeneration. Mecb Ageing Deu 2006;127(2):203-207.

[2] Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2004; 55 (3):335-346.

[3] Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Fronrotemporal lobar degeneration: current concepts in the light of recent advances. Brain Pathol 2007;17(1):104-114.

[4] Lippa C, Duda J, Grossman M, ec al. for the DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. Neurology 2007;68 (11):812-819.

[5] Manto MU. The wide spectum of spinocerebellar araxias (SCAs). Cerebellum.2005;4(1):2-6.

[6] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of demencia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology, 2005;65(12):1863-1872.

[7] Miller B, Hou C. Portraits of artists: emergence of visual creativity in dementia. Arch Neurol 2004;61 (6):842-844.

[8] Rampello L, Butta V, Raffaele R, et al. Progressive supranuclear palsy: a systematic review. Neurobiol Dis.2005;20(2):179-186.

[9] Rosen H, Allison S, Schauer G, Gorno-Tempini M, Weiner M, Miller B. Neuroanatomical correlates of behavioral disorders in dementia. Brain. 2005;128(Pr11):2612-2625.

# 第68章 创伤性脑损伤

原著 Sterling C. Johnson
译者 卞留贯



创伤性脑损伤(traumatic brain injury,TBI)在老年人中常见,主要由跌倒引起。TBI在老年人中有特殊的临床表现,临床医师要从包括恢复不良的高风险、理疗以及神经精神各方面考虑如何治疗这些患者。基于对老年病学的研究和实践,本章综述创伤性脑损伤的流行病学、损伤机制、神经影像学特征、认知和社会心理的预后以及急性后期治疗。

## 一、流行病学

TBI是与意识下降、认知和神经功能异常、颅骨骨折或颅脑损伤相关的颅脑创伤。超过530万美国人因TBI致残。每年大约有160万起意外事故,导致120万次急诊救治,29万次住院和5.1万人死亡,TBI是常见的致病和死亡原因之一。每10万人中约444人在急诊救治中属于创伤性脑损伤。85岁以上老年人TBI相关的急诊发生率是普通人的2倍(图68-1、图68-2,按年龄分组)。每年因创伤住院或死亡的发生率是101/10万人。所有年龄段轻度TBI(未住院或死亡)相关的急诊发生率是392/10万。TBI的经济负担是令人担忧的。每年治疗TBI的费用大约是6亿美元。一名严重TBI患者的终生医疗费用为60万～190万美元。这还未计算患者误工的经济损失,看护该患者的家庭成员的时间和经济损失以及患者生活质量的降低和生活能力丧失的损失。

## 二、病 因

老年患者有许多年龄相关的风险或环境因素易导致TBI的发生和不良预后。这些风险包括但不限于认知减缓/损害、关节/肢体活动障碍、视觉敏感度、平衡障碍、神经系统和心脏疾病。这些因素增加了跌倒和交通事故的风险,同时也是引起TBI的两大主要原因。损伤的病因分类见图68-3。有28%～36%的TBI是由跌倒引起的,其他的依次是交通事故(19%)、物体撞击(18%)、被攻击(10%)、其他(11%)、未知原因(10%)。在普通人群中男性患病风险是女性的2倍,而老年人中差异不明显。

1. 跌倒 60%以上的疗养院老年人跌倒的次数是社区老年人的1/3。很明显,我们注意到大约50%的老年人TBI是由跌倒引起的。此外,由于TBI的常见损伤机制导致比较高的TBI住院率。65－74岁老年人TBI相关的住院可能性是年轻人的3倍,75－84岁老年人的风险加倍(相对危险度7.6),85岁以上老年人的风险再加倍(相对危险度16.4)。同样,老年患者的住院时间更长,出院率较低。85岁以上老年人出院率是30%,75－84岁老年人的出院率是41%,65－74岁老年人的出院率是54%,65岁以下成年人的出院率是86%。

由于跌倒是损伤的主要原因,因此评估跌倒的风险是老年病学的重要内容。以下风险也需要考虑:慢性神经、感觉、肌肉骨骼疾病;饮酒、急性病、谵妄、发作性低血压、药物作用;肢体活动和环境因素。关于跌倒及其预防在其他章节有详细描述。

2. 交通事故 交通事故是年轻成年人损伤的主要病因。对于其他成年人,交通事故是第二位的主要病因。碰撞一般速度较慢,仍会引起实质性损伤。发生交通事故的主要风险包括视觉敏感度、认知能力,尤其是注意力分散。

3. 死亡率 TBI相关死亡在老年人中有增加趋势,一项美国疾病控制预防中心的研究发现,

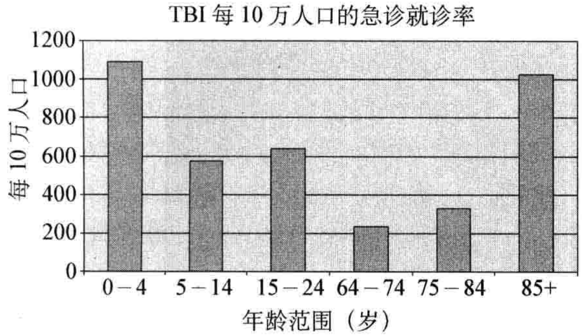



图 68-1 TBI 相关急诊的发生率 ICD-9 编码。85 岁以上成年人和婴幼儿的 TBI 相关急诊发生率高（摘自 Jager TE, Weiss HB, Coben JH, Pepe PE. Traumatic brain injuries evaluated in U. S. emergency departments, 1992-1994. Acad Emerg Med. 2000;7(2):134-140.）

75 岁以上老年人死亡率为 60/10 万。跌倒、火器、交通事故是主要原因。住院 TBI 的老年患者死亡率较高，依次为硬膜下血肿（33%）、脑挫伤（25%）、弥漫性轴索损伤（11%）。

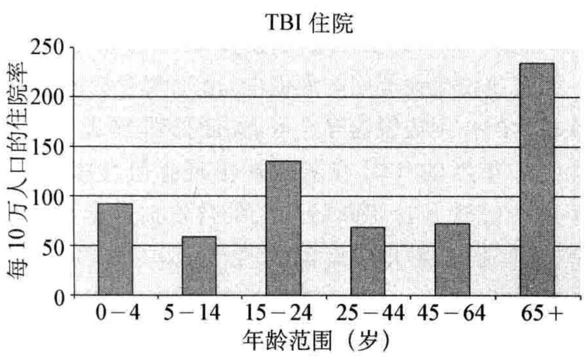



图 68-2 TBI 发生于老年人时，与其他年龄组相比导致较高的住院率

## 三、脑损伤类型

脑损伤的情况、部位、严重程度以及转归十分多变，一般按损伤机制可加以分类（表 68-1）。在 TBI 中，原发性脑损伤主要有两种机制：直接碰撞和加速/减速。碰撞有关的损伤是由于头部与硬物碰撞（如地面或挡风玻璃），或是脑组织和颅骨内板之间的碰撞。直接碰撞引起碰撞部位形成脑挫伤和血肿。在对侧部位发生损伤也不少见，由原发撞击后脑组织从颅骨反弹后引起。加速/减速损伤是由于撞击的瞬间产生的张力、剪应力和

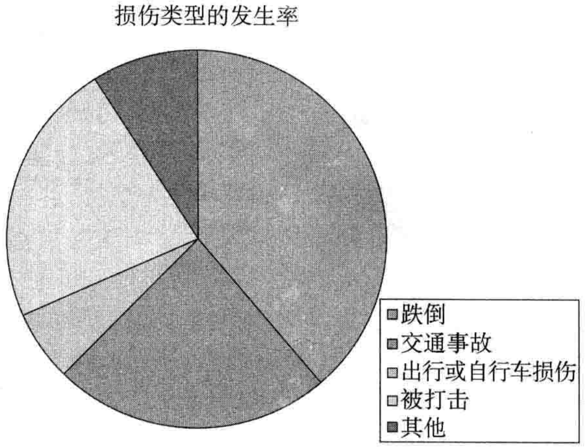



图 68-3 TBI 的病因：跌倒和交通意外是各年龄段损伤的主要原因

变形力对脑组织的作用。这些力可能撕裂脑组织周围血管，引起硬膜外、硬膜下血肿以及脑内轴突、微血管广泛（弥漫）的剪切作用，即弥漫性轴索损伤。TBI 老年患者血肿的发生很常见，这是由于老年人脑容积和颅容积明显较小，微血管脆性更大。这两种因素导致在撞击时即使是很轻微的撞击，亦产生颅内更大的脑位移，血管张力过高，引起血肿。

表 68-1 外伤性脑损伤机制

| 外伤性脑损伤机制 |
|---|
| 原发脑损伤 |
| 　颅骨骨折 |
| 　皮质挫伤和蛛网膜-软膜挫伤 |
| 　颅内血肿 |
| 　弥漫性轴索损伤 |
| 　弥漫性微血管损伤 |
| 　脑神经损伤 |
| 继发性损伤 |
| 　低氧和缺血 |
| 　水肿 |
| 　颅内压增高 |
| 　感染 |

创伤的局部效应在脑不同部位各异，取决于损伤的特异性；而挫伤更常见于两极、下方、外侧额叶和颞叶。例如，在图 68-4 损伤范围大，但局限于额叶。这些部位挫伤发生率高的另一机制是在交通事故中脑的实际位移超过了骨性颅前窝和颅中窝，向前移动引起额叶的撞击。

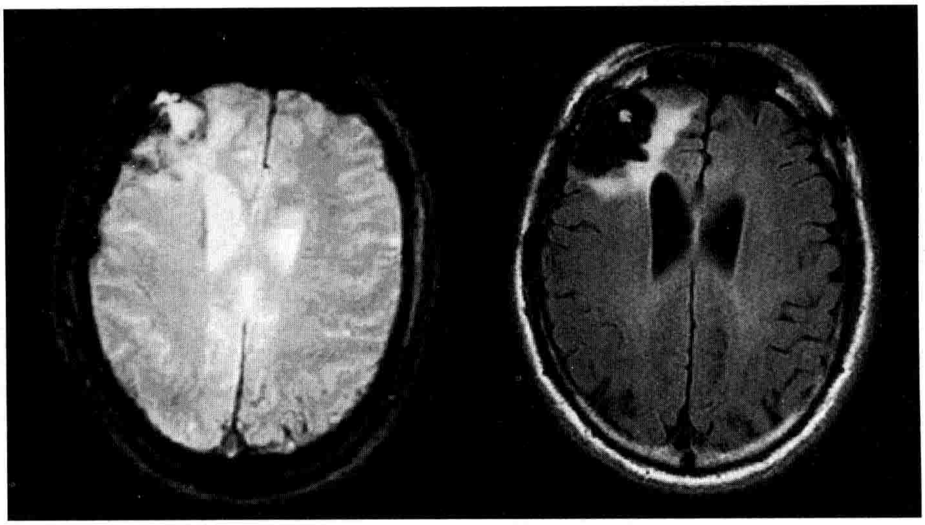


图 68-4　58 岁男性，伤后 14 个月。患者发生一起低速的交通事故，有颅骨骨折和右侧额叶硬膜外和硬膜下血肿（手术引流），右额脑挫伤，左侧 $T_2$ 像弥漫性轴索损伤阴性。右侧 FLAIR $T_2$ 像提示右侧额叶损伤伴有胶质增生和边缘脑软化

轴外的出血（硬膜外、硬膜下和蛛网膜下腔出血）常见于 TBI，尤其是老年人出血的存在影响转归的质量。典型的中间清醒期是指患者出现撞击后的意识改变，随后出现一段时间的意识恢复，并由于血肿形成意识状态再次恶化，即使原发性撞击/损伤是轻微的。CT 影像中，硬膜外血肿有轴外的双凸卵圆形血肿占位。其双凸形状是由于血液聚在硬膜外间隙，朝向脑组织挤压硬膜而形成。急性硬膜下血肿是血液积聚集在硬脑膜和脑实质之间。CT 影像上硬膜下血肿是典型的新月形。蛛网膜下腔出血的边界不清楚，典型影像中血液聚集区与脑沟脑回的分布一致。40%～80%的硬膜下血肿的患者 GCS 评分提示重度损伤（8 分以下）。在一些高速伤或锐器伤的病例中，由于颅骨骨折凹陷，旋转力的作用或锐器穿透可能出现脑膜撕裂伤。

中重度的 TBI 在脑白质出现弥漫性损伤，脑实质中的微血管切断后产生的含铁血黄素反映在 MRI 上是小点状的低信号（图 68-5）。弥漫性轴

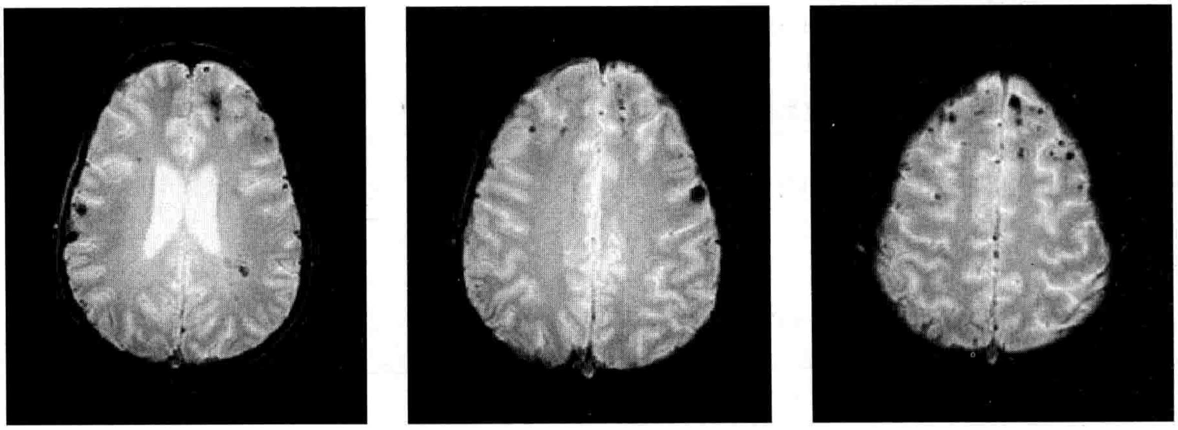


图 68-5　弥漫性轴索损伤。患者 3 个月前发生一起高速交通事故，开始的 GCS 评分是 5 分，插管后 3 分。24h 后 GCS 评分 7 分，3 周后 GCS 11 分，4 周后 15 分。损伤当天影像提示左额硬膜外血肿，左额脑挫伤，明显的弥漫性轴索损伤。$T_2$ 像显示含铁血黄素沉积——含铁的血液副产品，导致影像上极低信号（相移），多病灶性的含铁血黄素提示微血管撕裂和弥漫性轴索损伤。多病灶性的损害多发生于白质灰质交界处

索损伤产生的继发性损伤包括轴突传递不全、肿胀、近端和远端轴突分离超过 12～24h。进一步的继发性损伤是由于颅内压增高引起缺血、缺氧，调节障碍以及谷氨酸盐和其他兴奋性神经递质的释放。

**损伤严重程度**

GCS 评分在 1974 年由 Jennett 和 Teasdale 提出，至今仍用于评估昏迷深度，是反映损伤严重程度的主要指标。GCS 评分 3～15 分(表 68-2)，3 分是完全无反应，15 分是有完全的反应、定向和遵嘱动作。常常由于患者插管无法准确地进行 GCS 评分。意识丧失和创伤后意识混乱的持续时间提示了损伤的严重程度，并有助于评估转归(详见转归的章节)。表 68-3 中给出了评价损伤程度指南。

**表 68-2　Glasgow 昏迷评分**

| | | |
|---|---|---|
| 眼反应(E) | 自动睁眼 | 4 |
| | 遵嘱睁眼 | 3 |
| | 疼痛刺激睁眼 | 2 |
| | 无反应 | 1 |
| 运动反应(M) | 遵嘱运动 | 6 |
| | 疼痛定位 | 5 |
| | 对疼痛能回缩 | 4 |
| | 疼痛刺激时屈曲 | 3 |
| | 疼痛刺激时过伸 | 2 |
| | 无反应 | 1 |
| 语言反应(V) | 对话交流正确 | 5 |
| | 答非所问 | 4 |
| | 用词错误 | 3 |
| | 仅发单个字音 | 2 |
| | 不能言语 | 1 |

总分＝E＋M＋V 3～15

**表 68-3　损伤严重程度的判断**

| 严重性 | GCS | LOC | PTA |
|---|---|---|---|
| 轻度 | 13～15 | ＜30min | ＜24h |
| 中度 | 9～12 | 1/2～72h | 1d～1 周 |
| 重度 | 低于 8 | ＞72h | ＞1 周 |

GCS. 格拉斯哥昏迷评分；LOC. 意识尚失；PTA 外伤后失忆

## 四、预　后

TBI 可致各种不良预后，有一些相互重叠，包括依赖程度、认知功能转归、神经精神转归、社会心理转归以及共患病，TBI 可导致许多种不同的转归。许多因素影响 TBI 的转归(表 68-4)，包括损伤的特点和患者的特点。这些因素是相互作用的。例如，老年患者处于阿尔茨海默尔病(Alzheimer's disease，AD)的前兆期，TBI 可诱发表现出 AD 的症状，不易归因于单纯的脑损伤。这一概念尤其与老年的脑功能障碍有关。关于 AD 发病风险的研究提示类淀粉沉淀和神经元丧失可渐进性发生，且直到发病时一直无症状，即使是轻微的脑损伤也足以降低这一阈值。在之后关于痴呆和 TBI 的章节中有更多这方面的内容。

**表 68-4　影响预后的因素**

| |
|---|
| 损伤参数 |
| 　损伤的严重程度(GCS，昏迷时间) |
| 　合并的损伤 |
| 　脑组织损伤的程度和部位 |
| 　继发性的脑损伤，颅内压增高/脑肿胀，兴奋性毒素和低氧 |
| 　药物和影响的速度 |
| 主观因素 |
| 　年龄 |
| 　性别 |
| 　神经认知疾病的遗传因素 |
| 　损伤前的个性和认知状态 |
| 　社会支持 |
| 　护理的途径 |
| 　社会和康复服务的途径 |

1. *TBI 总体转归和年龄*　TBI 导致长期的认知、人格/情绪以及人际关系缺陷，并干扰正常康复、就业和其他活动的恢复、人际关系以及生活质量。研究发现，老年人与年轻人相比，损伤后总体转归不良。GOS 评分(Glasgow Outcome Scale)从死亡到完全康复总共有 5 分(表 68-5)，是一种主要的评估总体转归的手段。但这一度量标准对于最佳预后有相当的差异性。即使有这些局限性，这一评分仍被用于大量的患者和试验。在近期的一项 IMPACT(International Mission

for Prognosis and Clinical Trial)的汇合分析中，研究了8700例患者的GOS评分，结果提示年龄是GOS转归最重要的预后指标，同时也包括GCS评分、瞳孔反应、CT检查。严重损伤的病例中，老年患者GOS评分完全康复的可能性很低。三项研究发现，在65岁以上的持续严重损伤(GCS<8)患者，GOS评分无法达到完全康复。另一项研究发现，仅有6%的65岁以上患者在严重TBI后完全康复。第5项研究提示，若患者在严重损伤后72h内恢复意识就有完全康复的可能。即使损伤属于中轻度，老年患者GOS预后仍较差。

关于康复效果，一项重要的TBI模型系统的数据显示大于55岁的患者与年轻患者相比需要2倍的康复时间和相关费用，且仅有50%的功能恢复。这些患者同样在出院时有较重的认知功能损害，需要更多地被安置到疗养院。

仅有少量研究关注于预后的微调神经心理学评估，而且研究趋向于更小的领域，因此在TBI随访中主要认知领域的回顾就受到了影响。

表68-5 格拉斯哥结果评分

| 结果 | 评分 | 描述 |
|---|---|---|
| 死亡 | 1 | |
| 植物状态 | 2 | 不能对周围环境有反应 |
| 重度残废 | 3 | 有意识，由于认知和躯体残疾24h需要照顾，日常生活能力(ADL)从完全依赖到一种或多种的帮助 |
| 中度残废 | 4 | 不完全依赖但有某一方面功能障碍，基本的ADLs是完整的，但患者在职业和(或)社会功能方面受损害，需要周围环境的支撑才能工作 |
| 恢复良好 | 5 | 患者有轻度或没有损害，能独立从事工作和参与社会活动 |

ADLs. 日常生活能力

2. *执行功能障碍* 额叶和颞叶的选择性损伤导致神经心理上的缺陷与额叶系统更有相关性，包括执行功能障碍，如工作记忆、处理速度、情景记忆以及人格方面，且都与损伤的严重程度有关。执行功能障碍的准确定义仍值得商榷，它是促进自我指导的行为。自我检测、自我调节、抑制、内省、决策制定、规划以及有意图的活动就是执行功能。工作记忆和注意能力如抵抗焦虑和保持注意力是必要的组成部分，但不是必需的。而这些能力可用计量的心理测试手段给予合理评估(如digit span，n-back，serial 7s)，也有大量执行功能方面的研究。执行功能及其组成部分通过广泛的神经心理评估是最佳的评价手段，有些床边测试如画钟试验(clock draw)、语言流畅度、数字跨度记忆测试(digit span)、联想测验(go-no go tests)有助于判断障碍的程度。

3. *加工速度* 信息处理速度是一个最常用的TBI后的观察指标。例如，有一项研究发现患者对一项简单动作选择变化表的反应时间比年轻成年人明显减慢。另一项研究评估了60个包括严重TBI患者和对照的信息处理速度和注意力。加工速度在统计控制后，患者组和对照组之间在注意力的集中和分配上没有显著差异，提示信息处理速度的减慢可以解释这一差别。TBI患者在慢性恢复期规划和可变通问题中的观察也有类似发现，速度控制后患者组和对照组表现相同，在TBI幸存者中进行神经心理测试评分的成组析因分析提示最重要的因素是知觉和行动速度下降。处理速度也随年龄增长而下降，老年TBI患者可能显著地降低认知过程的速度，限制了他们活动的范围和社会互动的质量。

4. *注意力分散* 在多重任务和工作的记忆中，分配注意力的能力在TBI中将受到影响。例如，Baddeley的工作记忆原始模型常被用于解释执行功能障碍，位于额叶前部异常皮质中的中枢执行程序或管理注意网络的状态调节分配有限的注意力资源。这一系统可被背外侧额叶的D2多巴胺网络易化，在直接碰撞(额叶外侧挫伤)和加/减速的间接接触创伤中都特别容易受到损伤。

5. *记忆功能障碍* TBI后患者对记忆障碍的主诉非常普遍，基于神经心理测试显示的损害是显而易见的，包括编码和获得阶段困难以及复述告知内容困难。是否这些主诉和缺陷继发于更明显的有目的性的处理速度和执行能力缺陷？是否这些是缺氧和兴奋性毒素对海马损伤的原发性结果？这些问题一定程度上无法判断，因损伤的

特征和严重程度多变。

6. 人格/情感功能 TBI 伴随的人格改变随损伤部位、程度、伤前人格因素而变化。Prigatano 详细总结了这方面的文献。描述 TBI 患者的各种人格包括易怒/愤怒、急躁、情绪波动、社会判断力低下、社会行为不当、情绪不稳、缺乏动力、易疲劳以及抑郁。TBI 后和社会联系的主要途径被称为“幼稚”(自我中心行为、对他人感觉迟钝、不成熟行为)、“无助/依赖”(需要监护,无法做出重大决策或设定目标)以及对以上困难“缺乏自知力/意识”。这些模式经常重叠出现,被共同称为“额叶人格”。

7. 自我意识 TBI 导致的机体改变往往不是突然的,而是缓慢发生的,以调节至个体自身的稳态。损伤性自我意识改变的特点取决于损伤部位和程度。急性 TBI 患者可能没有意识到伤后的功能缺陷,随后患者承认这些缺陷,但不认为会影响日常生活。Prigatano 等发现 TBI 患者经常低估自己在社会互动中的行为受限和异常,家庭成员评定其能力时发生情绪失控。有许多标准化的能力评定项目,如日常生活活动(activities of daily living,ADLs)、洗衣、购物可更准确地反映患者的自知力。自我意识损害综合征将明显复杂化或阻碍恢复过程和治疗依从性,因为患者并未感觉到需要这些治疗。额叶前区的损害(前额后部)与包括社会互动、判断力、规划在内的自我意识损害有关,这恰恰是 TBI 中常见的损伤部位。

## 五、神经精神学转归

最近的一项研究比较了 120 例年龄在 18—65 岁的成年 TBI 患者和 45 例 65 岁以上的患者,精神症状在 1 年后评估。研究发现,年轻组精神疾病发生率(32%)是老龄组(16%)的 2 倍。另外,年轻组容易发生应激和入眠困难,而老龄组更容易发生记忆减退、依赖、思维迟钝。这些发现符合先前的研究,提示精神症状较晚出现。严重抑郁(18%)、记忆困难(65%)、注意力集中(53%)、人格改变(65%)、增加社会性孤独(68%)的发生率均较高。

## 六、TBI 和继发性脑萎缩、认知功能老化

以往的神经影像学研究证明,TBI 导致弥漫性的脑萎缩,这些影像改变在伤后数月内能够被发现。脑在 1 年以上的时间内持续性萎缩可超过正常的老化速度(图 68-6),而对伤后进一步的研究很少。此外,在衰老的过程中,TBI 对大脑完整性的影响尚不十分清楚。在正常衰老中的研究证明灰质容积的高峰出现在青春期,并随时间推移而减少。相反,白质容积高峰出现很晚,在 40—50 岁。由于弥漫性轴索损伤影响白质,预期 TBI 相对正常的脑老化在累积到白质最大量之前即发生曲线改变。

普遍认为衰老导致在许多领域出现渐进性认知功能下降。问题之一是需要解释是否 TBI 加速了正常年龄相关的认知功能下降(与 TBI 相互作用的衰老速度)没有研究直接证明这一点,但部分研究得出了相近的结论。一项 2006 年的研究检测了 61 例患者 TBI 发生 30 年后认知功能的转归,发现老年受试者在随访期出现更显著的认知功能下降,但是否改变的比例超过正常老化相关改变并没有给予直接评估。认知方面功能下降表现为最强的计算能力、空间立体感以及瞬时记忆。

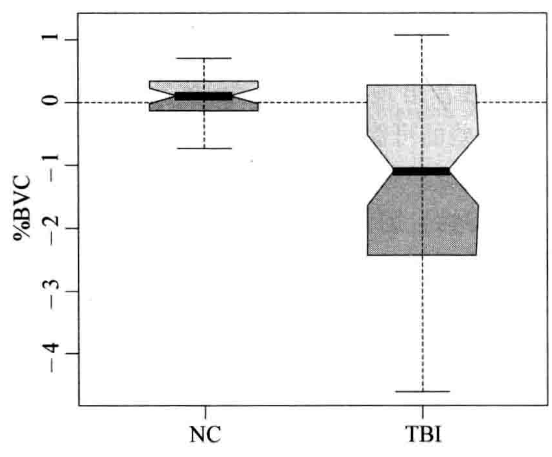



**图 68-6 间隔 1 年进行对照,TBI 患者表现出显著的全脑容积下降,称为脑容积变化百分数或%BVC。刻度位于 95% 的可信区间,也包括平均数、25 分位数,50 分位数、75 分位数、95 分位数**

## 七、痴呆和创伤

痴呆定义为多领域认知功能的丧失，记忆就是其中之一，严重的痴呆可以损害职业和社会功能。头部创伤是痴呆的病因之一，特指在诊断和统计手册上关于心理疾病的第四类。一次单独损伤后如果发生痴呆，可能是非渐进性的。在老年人中，由于 TBI 造成的神经元丧失是发展为无症状的神经退行性改变如 AD 的应激源。

**创伤是否增加 AD 的风险**

痴呆的最大单独危险因素是年龄，载脂蛋白(APOE)基因和其他基因以及创伤等神经疾病史增加痴呆的风险。APOE 基因在多种年龄相关的疾病中起重要作用。APOE 是脂类运载蛋白，APOE 基因编码 3 个等位基因：e2、e3、e4，最多最常见的是 e3。带有 e4 等位基因的人(在普通人群中约占 15%)有发生痴呆和脑血管病的高风险，e2 可能具有保护作用。TBI 患者发生痴呆的风险尚不清楚。关于载脂蛋白 E 水平的研究提示患病风险比较明确。例如，236 个社区老年人的大样本研究发现 TBI 本身与 AD 无关，但 APOE4 与 AD 相关，能增加 2 倍的患病风险，且 APOE4 阳性的 TBI 患者 AD 风险增加 10 倍。APOE4 阳性相比非 APOE4 基因老年患者昏迷时间更长，痴呆发病年龄更早。另一研究对 TBI 患者 6 个月后进行检查，发现带有 APOE4 等位基因的患者出现 GOS(死亡、植物生存、严重残疾)转归差的可能性加倍。

两项脑易感性的相关概念解释了并发痴呆的个体差异性。脑储备和认知储备用于定量测定神经疾病和衰老时的认知功能。脑储备定义为组织损害发生时，部分脑可通过储备充足的多形(heteromodal)神经元和通路通过多种途径代偿，包括激活潜在通路和形成新神经联合。认知储备定义为年龄和疾病相关认知功能下降可能受保护于发病前较高认知能力和资源。发病前的高功能状态是认知功能代偿模式的主要组成部分，伤后可在未检测出损伤的范围内发生更大程度的减退。

## 八、老年 TBI 患者的急性后期治疗

老年患者 TBI 发生后会在临床上出现肢体活动困难、疼痛及一些明显的问题包括、认知功能损害、情绪改变、焦虑、行为相关问题、社会心理活动减少。一次仔细全面的评估是必要的。

1. 神经心理评估　认知能力下降和情感障碍对 TBI 并无特异性，但在多种神经病和医疗环境中并发。神经心理学评估有助于鉴别诊断，可鉴别认知特征提示特异性诊断，鉴别优劣模式和告知并使治疗效果最大化。这类评估有助防止阿尔茨海默痴呆的误诊。

2. 神经精神障碍　行为障碍对患者的认知功能、与家庭成员的关系、治疗依从性和动机以及重新融入社区均有负面影响。表 68-6 给出对神经精神后遗症的评估。一次彻底的与患者关于配偶、子女等多个话题的临床交谈是必要的，用于鉴别是否存在神经精神问题。尤其是他人的叙述更为重要，因为患者可能提供不可靠的病史，无法对功能缺陷的程度和患者其他方面的情况做出准确的判断。当出现可治疗的神经精神疾病时，尽可能地用其他方式替代药物治疗。TBI 患者特别容易发生不良反应以及药物放大反应、矛盾反应，TBI 的老年患者更易发生不良反应。环境改变对这类病例可能有帮助，如对抑郁的患者增加社会融入或减轻引起过激行为增多的环境压力。支持性的咨询辅导可尝试用于治疗抑郁和焦虑。使用

**表 68-6　神经精神并发症**

| 神经精神并发症 |
|---|
| 外伤性痴呆，Alzheimer's 病的风险 |
| 外伤后精神错乱 |
| 独立的认知障碍 |
| 　失语、失用症、失忆、疾病感缺失以及执行能力 |
| 间隔紊乱 |
| 　情感淡漠、脱抑制、妄想、易怒以及不稳定 |
| 情感性紊乱 |
| 　忧郁或躁狂 |
| 焦虑症状 |
| 　PTSD、恐慌、一般性焦虑以及强迫观念 |
| 精神障碍 |
| 　幻觉和(或)妄想 |
| 睡眠障碍 |
| 　失眠或嗜睡 |
| 易疲劳 |

精神药物时，药物应当从最低剂量开始，逐步增加。苯二氮䓬类和传统的抗精神病药物能够阻碍老年患者的恢复，推荐尽量减少镇静药的使用。TBI 老年患者抑郁的比例达到 30%～77%。研究提示，人口学（如婚姻状况和社会经济地位）或损伤特点（如伤后时间）与损伤后的抑郁不相关，而严重的损伤和伤前精神疾病史可提示伤后发生抑郁症状的可能。老年 TBI 患者自杀风险非常高，对其自杀意念应当做出评估。伤后焦虑症也很常见，创伤后应激障碍的发生率为 20%～30%，广泛性焦虑症和惊恐障碍同样常见。鉴别和治疗这类 TBI 性神经精神障碍有助于大大改善康复效果及与家庭成员、看护人员之间的人际互动、社会融入。

3. *疼痛* TBI 可因中枢神经系统损伤引起神经性疼痛以及组织损伤引起创伤性疼痛。老年患者可能因为关节炎等原因引起不适感加重。理疗诸如冷疗、热疗、肢体活动以及舒适的体位配合非麻醉镇痛药是有效的治疗措施。对于神经性疼痛新型抗惊厥药可能是有益的。

## 参考文献


[1] Alexander S, Kerr ME, Kim Y, Kamboh MI, Beers SR, Conley YP. Apolipoprotein E4 allele presence and funltional outcome afrer severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007; 24(5): 790-797.

[2] Bigler ED. Structural imaging. In: Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC, eds. Textbook of Traumatic Brain Injury Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.; 2005: 79-106.

[3] Bigler ED, Blatter DD, Anderson CV, et al. Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. Am J Neuroradiol 1997; 18(1): 11-23.

[4] Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al. MR-based brain and cerebrospinal fluid measurement after traumaric brain injury: correlation with neuropsychological outcome. Am J Neuroradiol 1997; 18(1): 1-10.

[5] Cruise CM, Sasson N, Lee MH. Rehabilitarion outcomes in che older adult. Clin Geriatr Med 2006; 22(2): 257-267; viii.

[6] Flanagan SR, Hibbard MR, Riordan B, Gordon WA. Traumatic brain injury in the elderly: diagnostic and trearment challenges. Clin Geriatr Med 2006; 22(2): 449-468; x.

[7] Frankel JE, Marwitz JH, Cifu DX, Kreutzer JS, Englander J, Rosenrhal M. A follow up study of older adults with traumatic brain injury: taking inco account decreasing length of stay. Arch Phys Med RehabiL 2006; 87(1): 57-62.

[8] Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology In: Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC, eds. Textbook of Traumatic Brain Injury Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.; 2005: 27-50.

[9] Handel SF, Ovitt L, Spiro JR, Rao V Affective disorder and personality change in a patient with traumatic brain injury. Psychosomatics. 2007; 48(1): 67-70.

[10] Himanen L, Portin R, Isoniemi H, Helenius H, Kurki T, Tenovuo O. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. Neurology. 2006; 66(2): 187-192.

[11] Jager TE, Weiss HB, Coben JH, Pepe PE. Traumatic brain injuries evaluated in U.S. emergency departments, 1992-1994. Acad Emerg Med 2000; 7(2): 134-140.

[12] Kim E. Elderly In: Silver JM, McAlliscer TW, Yudofsky SC, eds. Textbook of Traumatic Brain Injury Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.; 2005: 495-508.

[13] Mosenrhal AC, Livingston DH, Lavery RF, et al. The effect of age on functional outcome in mild traumatic brain injury: 6-month report of a prospective multicenter trial. J Trauma. 2004; 56(5): 1042-1048.

[14] Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable prognoscic analysis in traumatic brain injury: resulrs from the IMPACT study J Neurotraurma. 2007; 24(2): 329-337.

[15] Ownsworth T, Fleming J, Strong J, Radel M, Chan W, Clare L. Awareness typologies, long-term emotional adjustment and psychosocial outcomes following acquired brain injury Neuropsychol Rehabil 2007; 17(2): 129-150.

[16] Prigacano G. Principles of Neuropsychological Re-

habilitation. New York, New York: Oxford; 1999.

[17] Rurland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. J Head Trauma Rehabil 2006; 21 (6): 544-548.

[18] Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006; 20(3 suppl 2): S69-S74.

[19] Stevens JA, Corso PS, Finkelstein EA, Miller TR. The costs of fatal and non-fatal falls among older adulrs. Inj Prev. 2006; 12(5): 290-295.

[20] Thompson HJ, McCormick WC, Kagan SH. Traumacic brain injury in older adulrs: epidemiology, outcomes, and future implications. J Am Geriatr Soc. 2006; 54(10): 1590-1595.

[21] Zasler ND, Katz DI, Zafome RD. Brain Injury Medicine. New York, New York: Demos; 2007.

# 第 69 章　癫　痫

原著　Ilo E. Leppik
译者　陆钦池



## 一、癫痫和痫性发作的定义

最近在医学领域对准确定义癫痫存在争议。过去人们一般接受如果一个人出现两次或以上的痫性发作才能被诊断为癫痫的观念。应用现在的诊断工具脑部病理容易被确认，研究显示在特定条件下如脑卒中或脑肿瘤，一次痫性发作后出现反复多次痫性发作的概率很高。结果许多癫痫学家包括 ILAE(国际抗癫痫联盟)的主要成员都提议将癫痫定义为中枢神经系统对痫性发作易感的状况。这样与特殊病理相关的一次痫性发作足够可以开始防止进一步发作的治疗。这对于老年病学家特别重要，因为在这个年龄群的痫性发作病人都可找到脑部病理学异常。

痫性发作的分类基于脑的功能解剖学。最小的痫性发作被称作单纯部分性痫性发作，这种发作没有意识丧失。痫性发作的表现反映了发作起始部位的脑区的功能。这样的话，右手的阵挛性活动(微小运动性痫性发作)就是起源于左侧大脑皮质的致痫区。单纯部分性发作可以是运动、感觉、视觉、嗅觉或精神性发作(似曾相识感、短暂的恐惧)。因为病人发生这些痫性发作时是清醒的，所以他们能回忆发生了什么。这种病史对于痫性发作起始部位的确定有很大价值。复杂部分性发作通常起源于颞叶。发作时，病人会有诸如舔舌、解纽扣、无目的徘徊及一些不完全有目的的自动症。由于记忆由颞叶介导，通常病人对发作事件并无记忆。单纯部分性发作可能转化为复杂部分性发作，两者都能激活全脑而转化为全身性强直阵挛发作(惊厥，"大发作")，具有这些痫性发作的病人被描述为局限相关性癫痫，许多老年人就是这种类型的癫痫。

## 二、癫痫的发病率和患病率及抗癫痫药物的使用

1. 社区居住老年人的癫痫发病率　直到几十年前癫痫还主要是儿童疾病。可是当 65 岁以上人口增加以后，人口统计学发生了巨大的改变。美国和发达国家的癫痫发病率(每 10 万人口新发病例数)现在形成了 U-型曲线(图 69-1)。癫痫在老年人中的发病率高于任何其他年龄组，并且 55 岁以后每十年都有上升。由于老年人数和发生癫痫的倾向急骤增加，老年人癫痫成为需要专家诊疗的一大增加的人群。美国 1995 年大约有 181 000人发生癫痫，其中大约有 68 000 名患者年龄大于 65 岁。相似的高发病率见于荷兰，在芬兰老年人的癫痫新发病例也超过了儿童。

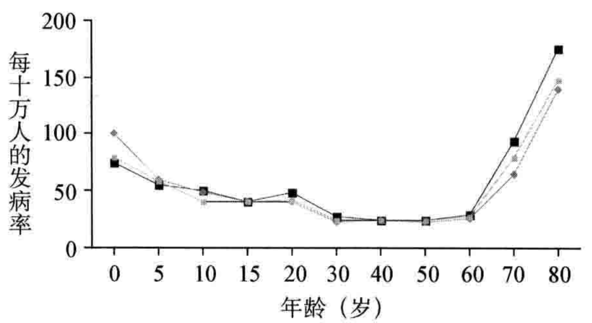



图 69-1　1935－1984 年，明尼苏达罗切斯特的男女性癫痫年龄特异性发病率[引自 Hauser WA 的数据，Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia. 1992;33(suppl4):S6-S14]

2. 社区居住老年人的癫痫患病率 癫痫的患病率估算(人群中的活动性病例)可以由一项退伍军人的研究中获得。国家数据库1997－1999年总数为1 130 155位65岁以上的退伍军人中,有20 558(1.8%)人具有代表这种情况的JCD-9-CM中的癫痫编码。大约有80%使用一种抗癫痫药物(AED),20%人使用两种以上的抗癫痫药物。大约有70%的人使用苯妥英单药治疗;而20%的病人使用苯巴比妥单药治疗;另有5%的病人使用苯巴比妥联合治疗,主要是与苯妥英合用。卡马西平(CBZ)使用率稍高于10%,新的抗癫痫药[加巴喷丁和拉莫三嗪(LTG)]使用率低于10%(左乙拉西坦在调查时未上市)。非退伍军人的社区居住老年人的一项小型研究揭示了相似的苯妥英使用比例。目前苯妥英仍是美国这一人群最广泛使用的药物。在欧洲,抗癫痫药的使用有很大的不同,卡马西平或苯巴比妥比苯妥英使用更为频繁。目前没有这种使用分布的研究证据。希望今后有描述老年病人既往用药的研究出现。

3. 老年护理院的患病率 最近令人惊奇地发现老年护理院抗癫痫药物使用率非常高。交叉试验结果表明,大约10%的老年护理院的居住者被处方使用抗癫痫药。一项研究显示,6.2%的居住者使用苯妥英,1.8%使用卡马西平,1.7%使用苯巴比妥,1.2%使用氯硝基安定,0.9%使用丙戊酸,其他抗癫痫药类总占1.2%;超过10.5%的居住者使用抗癫痫药物的多药联合治疗,大约6%的指征为痫性发作或者癫痫。诸如丙戊酸和卡马西平常被用于治疗行为异常。如果这些结果外推到2000年的美国老年护理院的1 500 000老年人群中,大约有150 000的老年居住者在使用抗癫痫药物。老年护理院的抗癫痫药的使用率是社区居住老年人的5倍。关于社区居住老年人和老年护理院居住者之间更大的差别在于年龄较小的比年龄较大的居住者使用更多的抗癫痫药物。将患有癫痫的老年人按照年龄进一步细分为65－74岁的“早老年人”,75－84岁的“老年人”及大于85岁的“极老年人”,以及患有癫痫的健康老年人(EH)、合并多种疾病的老年人(EMMP)及脆弱的老年人(FE)。表69-1所示内容对于分析结果及指导癫痫用药更为有用。

表69-1 老年癫痫患者的分类

| 健康早老年人 | 健康老年人 | 健康极老年人 |
|---|---|---|
| 合并多种疾病的早老年人 | 合并多种疾病的老年人 | 合并多种疾病的极老年人 |
| 脆弱的早老年人 | 脆弱的老年人 | 脆弱的极老年人 |

一项老年护理院的年龄分布研究显示:早老年人占15%,老年人占36%,极老年人占49%。年龄与抗癫痫药物的使用呈负相关。早老年人中有23.7%使用抗癫痫药物,其中16.4%是用于癫痫发作,7.3%用于其他适应证;老年人中有12.2%使用抗癫痫药物,其中8.3%用于痫性发作和3.9%用于其他适应证;然而极老年人仅有5.8%使用抗癫痫药物,其中3.7%用于痫性发作,2.1%用于其他适应证(图69-2)。这项研究有点出乎意料并与社区老年人的癫痫情况正好相反。这种相反情况的原因未明,可能与早老年人护理院居民的疾病较为严重有关。

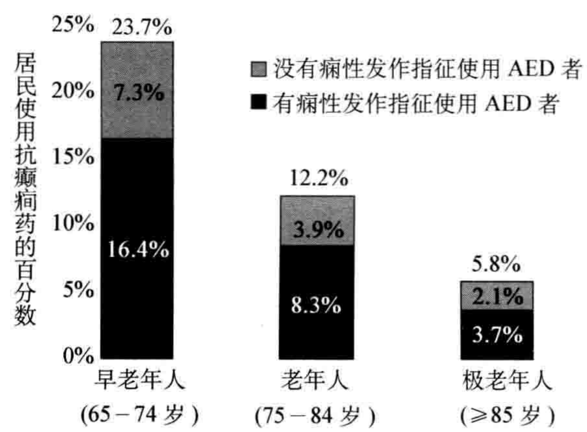



图69-2 老年护理院按年龄组和痫性发作指征使用抗癫痫药物情况。早老年人比极老年人更容易使用抗癫痫药物,与社区居住老年人的情况正好相反(数据引自Garrard J,Cloyd J,Gross C,et al. Factors associated with antiepileptic drug use among elderly nursing home residents. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55:M384-M392.)

4. 入住老年护理院时的患病率 有一项探讨抗癫痫药物在入院时使用情况的纵向研究。在入院时,大约有8%的人在使用抗癫痫药物,在这

些人中大约50%以上是用于癫痫/痫性发作适应证。这说明这群人的癫痫患病率可能高出一般社区居住者的3～4倍。这些人在入住老年护理院前发展成癫痫的概率很高。

5. *入住老年护理院后的发病率* 在研究入住的癫痫患病率时也包括了一批(n=9516)入住老年护理院时未使用抗癫痫药物的居住者。这批人入院后即被随访了3个月或到出院为止，取决于先出现何种情况。在这组人群中，入院后3个月内有3%被处方抗癫痫药物。开始使用抗癫痫药物的指征包括癫痫/痫性发作(1%)和重症抑郁症或其他精神科诊断(2%)，粗略估计发病率为每3个月600/100 000人。相比之下，社区居住的老年人的发病率为160/100 000。这样的话，许多人是入院后才诊断为癫痫。老年护理院新诊断癫痫的概率远远超过其他人群。

这些研究表明，除了老年人癫痫发病率总体上较高以外，入住老年护理院前有个癫痫发病率的加速期，甚至入院后的发病率更高。具体的原因尚未研究，但很清楚地表明入住老年护理院的老年人更加脆弱，患痫性发作或癫痫的可能性便增加。

## 三、病　因

老年人最常见的癫痫发作的原因是先前发生过脑卒中，它占了所有病例的30%～40%，脑卒中后的病人中大约10%将在开始的几个月内出现痫性发作，2年内总发病率为20%。出血性脑卒中比缺血性脑卒中更容易发生痫性发作。有时候，TIA产生的痫性发作与TIA的缺失症状非常相似，仅持续几分钟，往往提示痫性发作。脑肿瘤、头部外伤、阿尔茨海默病是其他的主要引起痫性发作的主要原因。但是，很大部分的患者不能找到确切的病因而被贴上隐源性的标签。

## 四、诊　断

1. *病史* 必须明确区分两种情况，一种是由脑部病理学改变引起的癫痫发作，另一种是脑部正常，但某些生理学改变如缺氧引起的非癫痫性痫性发作。在确定癫痫发作之前，必须排除一些其他引起痫性发作的情况，诸如心功能不全、代谢性情况、惊厥样晕厥(排尿性晕厥和咳嗽性晕厥)及其他一些情况。所以一次单一的痫性发作后的评估一定要全面，要仔细询问病史，特别是发作前一天或更远的情况、已发现的促发或加重的因素。癫痫发作通常是非触发性的。EKG必须用来排除心脏的情况，代谢性紊乱的实验室检查也是必需的。另外还要问处方药、非处方药及天然产品的使用情况。许多设计为减轻体重或提高记忆力的天然产品具有促发抽搐的性质。苯二氮䓬类或乙醇的撤离能促发痫性发作，甲基安非他命和可卡因可引起惊厥。有时也要考虑毒品筛查。

2. *CT和MRI扫描* 必须进行关于颅内出血、脑肿瘤和脑软化的结构性检查。在急诊室可以做CT。由于CT的射线量中等，可以有效地探查脑组织的改变，显示出血、脑软化区域和钙化的病变。如果CT扫描未见阳性发现，则用MRIC(MRI对一些脑组织的微小改变更为敏感)。胶质病和海马的微小改变都不能被CT很好地显示出来。

3. *脑电图* EEG对于癫痫的诊断有重要的作用。癫痫病人在癫痫发作间期具有异常的放电，这种放电能被EEG检测到，就如同心脏病人在临床心脏事件之间被发现异常。癫痫发作间期的放电类型可以用来证实脑部的生理学异常，可确定癫痫样发作而非非癫痫样发作。除此之外还能找到致痫源，提供查找病因的进一步线索。发作间期的电活动异常程度也能作为癫痫严重度的一种线索。EKG心电导联被推荐与EEG一起有助于鉴别伪迹和除外痫性发作的心源性原因。

## 五、治　疗

1. *治疗的决定* 发生一次痫性发作后，开始使用抗癫痫药物的决定是基于评估是否有再发的风险。如果有可能再次出现惊厥，那就应该马上开始治疗。一个有脑卒中史或明确的中枢神经系统病变发生单次痫性发作就可能符合脑部存在易感痫性发作情况的癫痫新定义而应开始治疗。如果估评单次痫性发作时并无确定中枢神经系统病理并且EEG也是阴性时，是否使用抗癫痫药物就是一个复杂的决定。这种情况下，必须进行非癫痫样发作可能性的深入研究，治疗可推迟至第二次痫性发作出现时。除此之外，老年人群有很大的异质性。对老年人治疗纳入一般指导原则可能

与每个病人不一定相关。老年病人的治疗比年轻人具有更多的风险。因为老年人群可能有更多的不良反应，有更多的药物相互作用的风险，对药物价格的承受力更差。抗癫痫药物在老年人中是产生不良反应的第五大药物。不幸的是，对于这一易感人群的研究甚少，目前仅有一般的治疗原则。

2. 老年抗癫痫药物的临床药理学　药物作用位点处的浓度决定了药物作用和毒性反应的大小程度。血清游离药物浓度和药物作用位点的浓度之间的平衡与药物作用反应密切相关。三类主要的抗癫痫药物(丙戊酸、苯妥英、卡马西平)是结合率很高的药物，且结合情况经常改变。所以对这些抗癫痫药物，测定非结合(游离)药物浓度对于避免治疗上的错误非常重要。

年龄相关性的生理学改变对抗癫痫药物的蛋白结合药物代谢动力学、肝体积和血流的减少有重要影响。老年人血清白蛋白的降低和 α1-酸性糖蛋白(AAG)浓度的增加可改变一些药物的蛋白结合。65 岁时许多人处于白蛋白浓度的正常下限或者处于低白蛋白状态。白蛋白浓度可由于营养不良、肾功能不全、类风湿关节炎等疾病而进一步降低。一种反应性血清蛋白 AAG 则随年龄增长而升高；在病理生理性应激状态如脑卒中、心脏衰竭、创伤、感染、心肌梗死、外科手术和慢性阻塞性肺疾病等情况下进一步增高。使用酶诱导性抗癫痫药物也能升高 AAG。当 AAG 浓度上升时，弱碱性和中性药物如卡马西平与之结合就会增加，导致较高的总血清药物浓度和非结合药物浓度降低。因为混杂因素的复杂性，也缺乏简单的肝功能和药物代谢相关性的检测方法，老化对于药物肝代谢的影响还不清楚。

肾清除为不少新一代抗癫痫药物排出体外的主要途径。已经知道老年人肾容量每十年减少 10%，当然也取决于一般的健康状况。

虽然老年人广泛使用抗癫痫药物且理论上药物的年龄相关性生理变化也对药物产生影响，但老年人的抗癫痫药物代谢动力学方面的研究很少有见发表。现有的报道一般涉及的是早老年人(65—74 岁)小样本单一剂量的评估。对于面临着极大的治疗失败和不良反应风险的极老年人(>85 岁)的抗癫痫药物代谢动力学研究则非常缺乏。

3. 老年护理院抗癫痫药物浓度的可变性　研究显示，依从性好的病人抗癫痫药物的浓度变化较小。一项针对早老年人住院者使用苯妥英的研究显示，反复测量苯妥英药物浓度的变化率在 10%。同样的门诊病人研究显示，依从性好的病人药物浓度变化率在 20%，其中 5%来自测量仪器带来的变异，虽然没有严格遵循质控标准的实验室变异度更大。其余的变异率来自每日的代谢和吸收方面的改变或抗癫痫药物剂量含量之间的差别。卡马西平和丙戊酸的变异度大约为 25%，可能是由于半衰期短而增加取样时间不同的变异率。跨美国的一次老年护理院苯妥英浓度的分析中选择了不改变剂量、剂型、不合并其他药物的病人，结果发现最高最低之间的差别达到 2～3 倍。有趣的是，一些病人很少出现波动，相似的不严重的波动见于卡马西平和丙戊酸。这个发现提示护理院老年居住者在吸收药物方面变化更大。必须寻找这方面的原因以找出使这种现象最小化的策略。

4. 老年人抗癫痫药物的临床试验　所有 FDA 批准针对痫性发作类型的抗癫痫药物老年人都会遇到，但是很少有这些药物用于老年的研究数据，现存的研究数据也是针对社区居住的老年人的。一项退伍军人住院的卡马西平和丙戊酸钠的事后比较的协作研究发现，相比年轻的病人老年人可以以更低的抗癫痫药物浓度来控制病情发作，但是出现不良反应的药物浓度也比年轻人要低，表明对于老年人需要一种不同于年轻成年人的“治疗范围”。英国的一项新诊断老年癫痫病人的多中心、双盲随机化的拉莫三嗪和卡马西平的对比研究显示，两组间的主要不同点在于由不良反应导致的退出率不同。拉莫三嗪为 18%的退出率，而卡马西平为 42%。美国的一项涉及 18 个中心，平行、双盲研究 60 岁以上老年人使用加巴喷丁、拉莫三嗪和卡马西平的退伍军人合作研究表明各药在功效上没有不同，主要结果似乎是两个新型抗癫痫药物的耐受性更好些。

5. 老年人抗癫痫药物的选择　目前而言，很少有指导老年人临床使用抗癫痫药物的研究数据。资料缺乏使得推荐特殊的抗癫痫药物很难保证取得良好的预期结果。由于这些不同组别的老年人的药效学和药动学不同，合适的抗癫痫药物

未必适合于合并多种疾病的老年人及住老年护理院的体弱老年人组。苯妥英在美国至今仍是社区居住和老年护理院的老年人群中最常用的抗癫痫药物，虽然专家意见可能不同意这种用法。本章接下来首先讨论最为常用的有更多数据(经常是负面的)的抗癫痫药物，然后依次讨论新型抗癫痫药物。大多数抗癫痫药物的特性归纳于表69-2。

(1)苯妥英：苯妥英对局限相关性癫痫有效，故适合于老年人群使用。苯妥英的治疗浓度范围很狭窄，大约90%与血清白蛋白结合，为饱和代谢动力学，血清浓度变化很大，而治疗剂量或吸收改变很小。苯妥英和血清蛋白的结合与白蛋白浓度相关。一些研究显示老年人苯妥英的代谢下降，这样的话，老年人的苯妥英合适使用量是3mg/kg而不是用于年轻人的5mg/kg/d。对一位52kg的妇女，3mg/kg大约是160mg/d，对于66kg的男性大约为200mg/d。由于苯妥英的高蛋白结合率，非结合的苯妥英浓度比总浓度更好地显示药效和毒性作用。对于如下情况的老年病人推荐测定非结合苯妥英浓度①血清白蛋白降低；②总苯妥英浓度超过15mg/L；③相对于日常剂量总浓度较低；④总浓度与临床状态不相符，如明显出现中毒情况。老年人5～10mg/L的总苯妥英浓度可能作为其治疗范围更为合适，因为老年人蛋白结合降低而对不良反应的敏感性增加。

**表69-2 用于老年人的抗癫痫药物治疗**

| 药物 | 蛋白结合率(%) | 清除 | 重要提示 |
|---|---|---|---|
| 卡马西平 | 75～85 | 肝CYP3A4/5 | 红霉素、丙氧芬和葡萄柚汁能升高药物浓度，钙通道阻滞药(地尔硫䓬、异维拉帕米)可降低药物浓度 |
| 加巴喷丁 | <10 | 肾 | 排除与肌酐清除有关，没有药物间相互作用 |
| 拉莫三嗪 | 55 | 肝-葡糖苷酸结合 | 肝酶诱导药——卡马西平、苯妥英、一些激素及一些未能确定的物质能降低药物浓度 |
| | | | 丙戊酸能升高药物浓度 |
| 左乙拉西坦 | <10 | 肾 | 非常易水溶；有静脉注射剂，没有药物相互作用 |
| 苯巴比妥 | 50 | 肝、肾 | 许多药物诱导代谢，镇静效果好，有肌内注射、静脉注射制剂 |
| 苯妥英 | 80～93 | 肝 | 血清白蛋白下降和肾衰竭时蛋白结合率下降 |
| | | CYP2C9 | 降低钙通道阻滞药(地尔硫䓬、维拉帕米)的水平 |
| | | CYP2C19 | 与华法林有复杂的相互作用，降低三环类抗抑郁药物相互作用，与糖尿病和关节炎类药物相互作用 |
| | | | 降低抗癌化疗药物的药效，有静脉注射剂型 |
| | | | 磷苯妥英既可肌内注射又可静脉注射 |
| 丙戊酸 | 87～95 | 肝 | 老年人蛋白结合下降，抑制葡糖苷转化 |
| | | 多种代谢途径 | 可增加拉莫三嗪和其他药物的浓度 |
| | | | 降低血小板功能，有静脉注射剂型 |

苯妥英具有许多药物间的相互作用，用于合并多种内科疾病而使用其他药物时要格外谨慎。五羟色胺选择性再摄取抑制药(SSRI)抗抑郁药可以抑制苯妥英代谢P450酶家族的蛋白色素2C。氟西汀是这个酶的强抑制药，舍曲林和帕罗西汀随后。后两种抗抑郁药在老年人使用更为安全。双香豆素与苯妥英之间具有强而复杂的相互作用，应尽量避免合用。

苯妥英对认知功能有影响，特别在高浓度时。除此以外，苯妥英可引起失平衡及共济失调。一项针对老年人各种骨折的危险因素包括各种生活方式、人口统计学和健康因素的研究中，苯妥英是唯一显著增加骨折的药物，但这项研究未能阐明骨折是由于共济失调跌倒、痫性发作还是骨质改变引起。虽然有它的缺陷，苯妥英仍为价格便宜的主要抗癫痫药物。这个因素以及长期的使用记

录使之成为美国最为广泛使用的抗癫痫药物。

(2)卡马西平：卡马西平对局限相关性癫痫有效，也对老年人有效。两项老年人新发癫痫的研究发现它与拉莫三嗪一样有效，但不良反应发生率较高。

卡马西平的清除为20%～40%，与成年人相比老年人较低。清除率的下降导致半衰期的延长。这些卡马西平的药动学改变表明，较低、少次服用卡马西平对老年人较为合适。

卡马西平与抑制细胞色素P450酶CYP3A4的药物之间有明显的相互作用，这些抑制药包括红霉素、氟西汀、酮康唑、萘磺酸右丙氧芬(Darvon)和西咪替丁(Tagamet)。至少一种食物(葡萄果汁)与卡马西平有相互作用，引起卡马西平的血清浓度升高。其他方面健康的癫痫病人应该被告知无论使用哪种新的药物(包括OTC药)都应该通知医师，由于卡马西平与其他许多药物有相互作用，合并多种疾病的病人再使用别的药物要特别谨慎。卡马西平包括CYP3A4系统能降低其他药物的作用。

卡马西平能引起失平衡和共济失调。合并多种疾病特别是神经系统疾病的老年人更容易出现不良反应。对卡马西平的主要担心是它对钠浓度的影响。在人变得年老时，与卡马西平相关的低钠血症就更加明显。在一个限制食盐或使用利尿药的病人更容易出现问题。年轻人中卡马西平的使用会出现轻微的中性粒细胞减少症，老年人使用卡马西平对造血参数的影响应该加以研究。卡马西平也影响心肺节律，节律紊乱情况下的使用更须谨慎。卡马西平是中等价位的药物，通常不引起价格上的问题。

(3)丙戊酸：这个药物具有抗癫痫特性和行为控制作用。与苯妥英一样，丙戊酸在老年人中具有降低蛋白结合和非结合清除的影响。结果低于通常使用的剂量就能获得临床效果。在老年人群中，一项全国性的老年护理院的研究显示，老年人中有丙戊酸剂量和总丙戊酸的浓度减少的现象。如果白蛋白浓度下降或者临床反应与总丙戊酸浓度一致，必须考虑测量游离丙戊酸的药物浓度。由于它有稳定情绪的作用，因此可被用于具有双重诊断的老年人身上。

(4)苯巴比妥：苯巴比妥对局限相关性癫痫有效，同时又是所有抗癫痫药物中最便宜的药物。但它的使认知功能下降和抑郁的不良反应限制了在老年人特别是老年护理院中的使用。

(5)加巴喷丁：加巴喷丁对局限相关性癫痫有效，它不通过肝代谢而通过肾排泄，故没有药物间的相互作用，这样它更适合于使用在合并多种疾病的老年人中。但老年人中存在肾功能的降低，所以对健康老年人和合并多种疾病的老年人都需要调整剂量。开始使用后必须测量血药浓度和调整剂量，可是加巴喷丁确实出现一些镇静的不良反应，特别是在高浓度时，而老年人对这一问题又特别敏感。

老年人由于肾清除功能降低而使半衰期延长。由于加巴喷丁对于神经痛的治疗有效，故特别适合于同时患有癫痫和神经痛的病人。

(6)拉莫三嗪：拉莫三嗪对局限相关性癫痫有效。主要通过肝的葡萄糖醛酸途径而非P450系统代谢，这个代谢途径受年龄的影响较小。基于一项150位老年人的研究显示，拉莫三嗪由于不良反应引起的退出率(18%)低于卡马西平(42%)。拉莫三嗪受试者的皮疹发生率较低(拉莫三嗪3%；卡马西平19%)，嗜睡的主诉也较少(拉莫三嗪12%；卡马西平29%)。合用苯妥英和卡马西平时拉莫三嗪清除率增加2～3倍。但如果与丙戊酸合用，拉莫三嗪的清除率下降1/2。

(7)左乙拉西坦：左乙拉西坦被批准为成年人部分起始痫性发作的联合用药。它水溶性极强，使得口服后极易吸收。左乙拉西坦不通过肝代谢，所以不存在非线性清除动力学、自身诱导动力学和药物间的相互作用。缺少蛋白结合(<10%)，避免了高蛋白结合药物的替代问题和游离药物浓度的监测问题。缺少药物间的相互作用使之适用于老年人癫痫及合并多种疾病的老年人。左乙拉西坦使用安全性非常好，开始时被开发用来治疗老年人认知功能障碍，取得了这个年龄组耐受性的大量资料。

(8)普瑞巴林：这个药物与加巴喷丁相关，但更为强效。达到治疗效果的剂量仅为加巴喷丁的1/5。由于跨肠道转运仅需较低的剂量，所以它的吸收更具有预测性。虽然它可以注明为老年人群合适的抗癫痫药物，但价格昂贵并缺乏使用经验，使之受到限制。

6. 老年人的抗癫痫药物剂量　老年人使用多种药物，有记忆问题、视力问题，所以老年人的顺应性问题是个潜在的挑战。一般而言，最好每天使用1～2次，甚至在成年人中半衰期较短的药物在老年人也应使用较少的次数。减少员工给许多病员分发多种药物的时间可减少出错和支付的费用。一般来说，老年人由于下面两方面的原因比年轻者需要更小的剂量①体内代谢较慢和相同的剂量产生较高的血药浓度；②老年人可能以更低的血药浓度使癫痫得以控制并避免毒性作用。

7. 给药的不同途径　所有的常用抗癫痫药物都具有液体或混悬液剂型。这些剂型主要是为了儿科使用而开发，但也可用于对药丸和胶囊有吞咽困难的病人。这样可以通过鼻饲管途径给予。如果从一种剂型转换成另一种，必须监测血药浓度以维持适量的治疗浓度。不幸的是，很少抗癫痫药物有肌内注射或静脉内使用剂型。静脉滴注的苯妥英 pH 为 12，含有 40%丙烯乙二醇，可引起静脉硬化、血压降低和心律失常，它不能用于肌内注射。磷苯妥英是一种更为安全更好耐受的苯妥英前体药物，可用于肌内或静脉注射。其他的抗癫痫药物中，苯巴比妥可以肌内注射或静脉注射，但丙戊酸和左乙拉西坦仅可静脉使用，不可肌内注射。

表 69-3　老年护理院影响抗癫痫药物的药动学或药效学的合并用药

| 药物种类 | 合并抗癫痫药物的使用百分比 |
|---|---|
| 抗抑郁药 | 18.9 |
| 抗精神病药 | 12.7 |
| 苯二氮䓬类 | 22.4 |
| 甲状腺素补充药 | 14.0 |
| 抗酸药 | 8.0 |
| 钙通道阻滞药 | 6.9 |
| 华法林 | 5.9 |
| 西咪替丁 | 2.5 |

8. 抗癫痫与非抗癫痫药物之间的相互作用　老年人的合并用药可改变抗癫痫药物的吸收、分布和代谢，从而增加中毒的风险或导致治疗失败。老年护理院中的使用抗癫痫药物的病人通常合并使用其他药物(表 69-3)。目前缺乏老年病人的门诊数据。含钙的抗酸药物和硫糖铝可降低苯妥英的吸收；口服抗肿瘤药物损害胃肠道细胞，使苯妥英、卡马西平和丙戊酸的吸收显著下降；另外，静脉使用抗肿瘤药物使苯妥英的浓度下降；使用治疗巨细胞贫血的叶酸可能降低苯妥英的血清浓度；肠道喂食可降低口服苯妥英的血清浓度。

许多药物将抗癫痫药从血清蛋白中替换下来。当相互作用的药物同时抑制被替换药物的代谢时，这种作用就特别严重。一些短期使用的药物(如丙氧酚和红霉素)或长期维持药物(如西米替丁、地尔硫䓬、氟西汀和维拉帕米)显著地抑制一种或多种通过 P450 系统代谢的抗癫痫药物，一些诱导 P450 系统或其他酶的制剂可引起药物代谢的增加。最常使用的药物代谢诱导剂是苯妥英、苯巴比妥、卡马西平和扑痫酮。长期使用乙醇也诱导药物代谢。抗精神病药物如抗癫痫药物间的相互作用是复杂的。肝代谢的抗精神病药物和氟哌啶醇的浓度可因使用卡马西平而增加，导致精神症状被掩盖。抗精神病药物特别是氯丙嗪、丙嗪、三氟拉嗪和羟哌氯丙嗪(奋乃静)可降低痫性发作的阈值。痫性发作的风险平行于精神药物使用的总数、剂量、突然增加剂量和脑部器质性病理学。使用抗精神病药物的癫痫病人需要更高的抗癫痫药物剂量来控制癫痫发作。相反，抗抑郁药可使抗癫痫药物的最大剂量减少而使不良反应不出现。

## 六、结　论

老年人比任何其他年龄组具有更高的癫痫发病率。随着老年人数的增多，成年老人的癫痫患病率也会很高。老年护理院中比社区居住的老年人具有更高的癫痫发病率和患病率。老年人的剂量和血浓度都应调低以取得最好的效果。老年护理院的体弱老年人使用的传统抗癫痫药物血浓度变异很大。新型抗癫痫药物未有很好的研究。新型抗癫痫药物诸如加巴喷丁、拉莫三嗪和左乙拉西坦研究最为广泛并具有蛋白结合低和相互作用少的优点。长期使用受限于价格。可是对于健康老年人、合并多种疾病住护理院脆弱的老年人群需要更多研究以获得最佳的治疗。

## 参考文献


[1] Bach B, Hansen JM, Kampmann JP, Rasmussen SN, Skovsted L. Disposition of antipyrine and phenytoin correlated with age and liver volume in man. Clin Pharmacokinet.1981;6:389-396.

[2] Birnbaum A, Hardie NA, Leppik IE, et al. Variabiliry of total phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents. Neurology 2003;60:555-559.

[3] Birnbaum AK, Hardie NA, Conway JM, et al. Valproic acid doses, concentrations, and clearances in elderly nursing home residents. Epilepsy Res. 2004;62:157-162.

[4] Bourdet SV, Gidal BE, Alldredge BK. Pharmacologic management of epilepsy in the elderly. J Am Pharm Assoc ( Wash).2001;41(3):421-436.

[5] Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind randomized comparison between lamorrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Epilepsy Res.1999;37(1):81-87.

[6] Cloyd JC, Lackner TE, Leppik IE. Antiepileptics in the elderly Pharmacoepidemiology and pharmacokinetics. Arch Fam Med 1994;3:589-598.

[7] Cramer JA, Leppik IE, DeRue K, Edrich P, Kramer G. Tolerabiliry of levetiracetam in elderly patients with CNS disorders. Epilepsy Res. 2003; 56:135-145.

[8] Cusack BJ. Drug merabolism in the elderly. J Clin Pharmacol 1988;28:571-576.

[9] Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. Neurology 2005;65 (12):1976-1978.

[10] Epilepsy Foundation of America. Epilepsy, a Report to the Nation. Landover, MD: Epilepsy Foundation of America;1999.

[11] Garrard J, Cloyd J, Gross C, et al. Factors associated with antiepileptic drug use among elderly nursing home residents. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55:M384-M392.

[12] Garrard J, Harms S, Hardie N, et al. Antiepileptic drug use in nursing home admissions. Ann Neurol 2003;54:75-85.

[13] Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia.1992;33(suppl 4):S6-S14.

[14] Kemper P, Murtaugh CM. Lifetime use of nursing home care. N Engl J Med 1991;324:595-600.

[15] Lackner TE, Cloyd JC, Thomas LW, et al. Antiepileptic drug use in nursing home residents: effect of age, gender, and comedication on patterns of use. Epilepsia.1998;39:1083-1087.

[16] Leppik IE. Contemporary Diagnosis and Management of the Patient with Epilepsy. 6th ed. Newtown, PA: Handbooks in Healthcare;2006.

[17] Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalizedtonic clonic seizures. N Engl J Med 1985; 313:145-151.

[18] Perucca E. Berlowitz, Birnbaum A, Cloyd JC, Garrard J, Hanlon JT, Levy RH, Pugh MJ. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly.Epilepsy Res 2006:68(Suppl 1): S49-S63.

[19] Pugh MJV, Cramer J, Knoefel J, et al. Potentially inappropriate antiepileptic drugs for elderly patients with epilepsy. J Am Geriatr Soc.2003;52:417-422.

[20] Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology 2005;64(11):1868-1873.

[21] Sillanpaa M, Kalviainen R, Klaukka T, Helenius H, Shinnar S. Temporal changes in the incidence of epilepsy in Finland: nationwide study. Epilepsy Res.2006;71(2-3):206-215.

# 第 70 章　老年期心境障碍

原著　Dan G. Blazer
译者　苏　宁
审校　肖世富

## 一、介　绍

在所有的心境障碍中，抑郁症在老年人中是最常见的。抑郁症使老年人的生活质量下降，功能衰退加剧，而且严重的抑郁跟预期寿命的缩短有关。双向障碍虽然发生的频率很低，但是对老年人来说是很大的负担，而且临床医师管理起来也很困难。因此，心境障碍的诊断和治疗对老年科医生和保健医疗的提供者来说是最重要和最具挑战的任务之一。

在过去的几年中，我们为更好地了解这些容易致残的疾病做了重要的工作。我们对晚发性抑郁症的病因了解了很多。重型抑郁和双向障碍治疗的依据已经显著增多。该章由探讨目前的临床定义开始，接下来介绍临床和社区的流行病学研究，使读者能够多方面理解抑郁症造成的负担。然后，我们从现有的证据来看晚发性抑郁的生物社会心理学原因。最后，我们进行老年期抑郁症目前治疗情况的总结，这些治疗方法包括药物、电休克治疗和家庭干预。

## 二、老年期心境障碍的亚型

虽然临床医师经常不同意老年期心境障碍确切的临床定义，但是最使人信服的亚型是下面所说的跟临床实践有关的亚型。自然，临床医师经常会遇到一些重叠的亚型，例如，急性自限性的重型抑郁发作可能伴有慢性的相对较轻的心境障碍，比如恶劣心境。另外，老年期心境障碍的症状经常会跟其他精神病和躯体障碍混合发作。因此，这些临床定义或亚型可能对编码和交流疾病比对病人实际的医疗护理更有用。尽管如此，这也提醒了临床医师：病人呈现的症状是多样化的，要进行个体化的治疗。

重型抑郁对老年期中重度还有自限性的心境障碍来说是“涂了奶油的面包”。依照 DSM-Ⅳ 诊断重型抑郁，老年人应该在至少两周的大部分时间内出现两个核心症状中的一个或两个——抑郁心境和(或)在日常活动中兴趣或愉快感缺乏——伴随以下症状中的四项或更多：无价值感或不适当的自责、集中注意力或做决定的能力减退、疲乏感、精神运动性激越或迟滞、失眠或睡眠过多、体重或食欲明显减少或增加、反复出现想死或自杀的念头。老年人和年轻人重型抑郁症状的差别见表 70-1。

轻型抑郁/亚综合征抑郁/阈下抑郁都没有重型抑郁的严重抑郁症状，虽然目前还没有它们在老年人中的诊断标准，但是其诊断标准已经在 DSM-Ⅳ 的附录中。至少有两种方法能够做出轻型抑郁/亚综合征抑郁/阈下抑郁的诊断。第一种，参照 DSM-Ⅳ，受试者必须具有重型抑郁核心症状中的一个症状加上一到三个另外的症状；第二种确定轻型抑郁的诊断方法是制定抑郁症状筛查量表(如流调中心抑郁量表)。如果受试者得分为 16 分或高于 16 分(1 分表示存在临床重要抑郁症状)，不能达到重型抑郁的诊断标准，就可以确定轻型抑郁/亚综合征抑郁/阈下抑郁的诊断。

恶劣心境障碍没有重型抑郁障碍严重，但是比重型抑郁或轻型抑郁持续的时间都要长。在恶劣心境的诊断标准中，老年患者必须存在抑郁的中度症状至少 2 年或更长。虽然恶劣心境很少在老年起病，但是恶劣心境经常从中年持续到老年。

表 70-1 重型抑郁诊断标准和老年人与年轻人抑郁症状的差别

| 症状 | 描述 |
|---|---|
| 抑郁心境和(或)在日常活动中兴趣或愉快感缺乏 | 与明确的抑郁主诉相比，老年人更容易表现出愉快感的缺乏 |
| 无价值感或不适当的自责 | 老年人比年轻人较少出现 |
| 集中注意力或做决定的能力减退 | 经常主诉为记忆不好——所有成年中重度抑郁症患者的主诉都是注意力和记忆问题，但是老年抑郁症跟年轻人相比，即使是没有共病痴呆的患者都在心理测验中表现出损害 |
| 疲乏感 | 不管年龄普遍出现 |
| 精神运动性激越或迟滞 | 老年患者可以表现出任何一个 |
| 失眠或睡眠过多 | 老年病人很少出现，如果出现睡眠过多——这是在青春期和年轻人中经常出现的症状 |
| 体重或食欲明显减少或增加 | 老年病人在抑郁发作时很少出现体重或食欲增加 |
| 反复出现想死或自杀的念头 | 虽然想死的念头在老年人中很常见，但是老年抑郁症患者比年轻抑郁症患者更少出现自杀的念头 |

如上所述，老年人中的抑郁经常共病躯体症状和其他的精神症状，特别是在老老年人中。患心肌梗死和其他的心血管疾病、糖尿病、髋骨骨折、尿失禁、肾疾病和卒中的老年人比一般的老年人更容易患抑郁症。当抑郁共病躯体疾病时，临床医师要分辨出哪些症状是由躯体疾病造成的，哪些是被夸大的或不是躯体疾病的典型症状。例如，一个患心血管疾病的老年人可能会出现睡眠困难。如果睡眠障碍被看成是抑郁症的一个信号，那么睡眠问题就不应该只简单地代表睡眠本身，也可以是一个人呼吸急促或心绞痛。

痴呆的病人也经常会出现抑郁，如阿尔茨海默病或血管性痴呆的患者。痴呆病人抑郁症状的评估是很困难的，一方面是抑郁症状和那些痴呆症状下面潜在的行为或情感症状有些重叠，比如痴呆和轻度认知功能障碍患者经常会发生情感淡漠和社会退缩；另一方面，痴呆病人比较少出现像精神运动性激越之类的症状，但是痴呆病人并不少出现情绪低落。对阿尔茨海默病病人经常出现的抑郁症状，一些研究者和临床医师提出了“阿尔茨海默病抑郁”。要满足这个标准，病人必须首先被诊断为阿尔茨海默型痴呆，然后至少具有三条抑郁症状如情绪低落、兴趣缺失、社会隔离、食欲差、睡眠差、精神运动改变、易激惹、疲乏感或没精力、无价值感和自杀的想法。

老年期重型抑郁的发作可以是早年起病(指第一次发作在 60 岁以前，目前只是疾病复发)，也可以是晚年起病(第一次发作是在 60 岁以后)。抑郁发作的症状很难区分是早发还是晚发。但是，仔细询问病史有可能暴露出跟早发障碍有关的因素，如长期存在的人格障碍、家族精神疾病史或重要的社会心理应激(如艰难的工作史)。血管性抑郁是一种晚发性抑郁，跟脑部的血管损害有关。血管性抑郁只有通过脑部的影像学检查确诊。但是，患血管性抑郁的老年人可以出现言语流利性、精神运动速度特别是执行认知功能方面的很多问题。执行功能以提前计划、开始实施和持续动作的能力为特点。

有精神病性症状的抑郁比无精神病性症状的抑郁少见，但是在老年人中比在年轻人中常见。例如在住院的老年抑郁患者中有 20%～45%被诊断为有精神病性症状的抑郁。患伴有精神病性症状的抑郁老年人的症状包括与抑郁有关的幻觉和妄想。这些幻觉或妄想可能是“情感协调的”(幻觉或妄想的内容与抑郁的主题缺陷、罪恶、疾病、死亡、虚无相一致)或是“情感不协调的”(幻觉或妄想的内容不包括抑郁的主题)。如下所述，有精神病性症状的抑郁往往只对侵入性治疗例如电休克治疗有效。

在老年人中，双向情感障碍比单相重型抑郁少见。另外，并不出现经典的症状群（即活动增加、睡眠减少、思维奔逸、夸大妄想和性欲亢进）。躁狂可能主要表现出偏执观念和破裂观念，也可以看到类似于阿尔茨海默型痴呆的但是可逆的认知功能损害。这些症状包括意识模糊、激越和不能理解的大喊大叫。单相障碍的另一个表现形式是易激惹和没有明显原因地发脾气。最后，单相障碍可以表现成"烦躁不安性躁狂"。这些病人有激越和睡眠问题，但是没有明确的情感高涨和夸大，更像是不舒服的"抑郁"心境。

## 三、老年期心境障碍的流行病学

在大多数研究中，社区的老年人出现显著抑郁症状的比例是8%～16%。拉丁美洲人出现抑郁症状的比例比高加索人和美国黑种人高。在老年人中，女性出现重型抑郁仍然比男性高。在老老年人中抑郁症状出现得更多，这可以用与年龄相关的因素来解释，如老年人中女性的比例高（女性出现抑郁症状比男性高），高龄增加了躯体疾病、认知功能损害，社会经济地位降低。总之，老年人出现抑郁症状者不比中青年人高。筛查工具筛查出美国黑种人出现抑郁症状较少，拉丁美洲人出现抑郁症状较多。

重型抑郁在社区的患病率很低，为1%～4%，女性患病率高一点，种族和人种之间没有明显差别。排除年龄因素，双向情感障碍在社区的发病率很低（低于0.5%）。但是，在精神科住院病房，老年人躁狂的患病率高达5%，心境障碍的患病率为9%。恶劣心境和轻型抑郁患病率要高一点（恶劣心境为4%～6%，轻型抑郁为4%）。患重型抑郁的老年住院病人接受药物和外科治疗的比例为10%～12%；在长期护理机构患重型抑郁的比例为10%～15%。接受初级保健的老年人中有5%～10%符合重型抑郁的诊断。住院病人中出现严重抑郁症状的比例为20%～25%，在长期护理机构的老年人出现严重抑郁症状的高达35%。因此，住院病人和长期护理机构心境障碍的负担要高于社区。

## 四、老年期心境障碍的结局

荷兰一项有关社区老年人的6年的随访研究显示，被诊断为重型抑郁的受试者完全恢复和保持在恢复状态的有23%，病程波动的有44%，中重度抑郁症状持续存在的有33%。另一项有关重型抑郁的长期研究结果类似。1/3的患者完全恢复，保持完好，28%的患者至少有一次复发但是又恢复，23%的患者部分恢复，17%的患者在6年的随访中抑郁症状持续存在。估计部分缓解的因素包括患多种疾病、重型抑郁和恶劣心境、社会支持差、功能受限。

一些不利的因素影响老年期抑郁的结局。反过来，老年期心境障碍使共病的问题变得复杂。例如，抑郁是引起老年期体重降低的主要原因，体重降低反过来会影响一些慢性疾病的结局。抑郁会增加心脏疾病的风险，增加骨矿物质密度减低和心肌梗死预后的风险。随着时间的演变，抑郁症跟残疾有关。残疾又是抑郁症的一个危险因素。患躯体疾病时抑郁会导致消极事件增加、社会休闲活动受限、隔离、减少和降低社会支持的数量和质量。重度抑郁跟认知功能下降有关，即使认知损害缓解，它也是阿尔茨海默病的危险因素。

重度的老年期抑郁会导致非自杀死亡率增加。抑郁症状的严重度和病程都会增加老年人死亡的风险。即使这样，老年人死亡率增加并不是继发于抑郁症状本身而是跟抑郁症和死亡率都有关的一些因素，如年龄增长、共病躯体疾病、吸烟、人体质量指数以及慢性疾病和功能损害。

白种人自杀率增加，65岁以上的人自杀率最高达到62/100 000人。老年女性自杀率低于中年女性。企图自杀的人大多是寡妇，她们独自居住，觉察到自己的健康状况变差，睡眠质量差，缺少朋友，遭遇应激性生活事件如婚姻中的人际关系问题。老年人中有自杀想法的较多，占5%～10%（往往表现为有不想活的愿望，并没有自杀行为）。

美国人近些年自杀率下降，跟早期的趋势相反。从1987－2002年，老年人的自杀率从21.7/100 000人到15.6/100 000人。下降反映了1970s后期45－64岁年龄组比例降低。这两个下降提示了所谓的时代效应（period effects）而不是人群效应（cohort effect）。也就是说，20

世纪70年代到90年代的事件缓冲了可能提高老年人自杀风险的抑郁症和其他因素带来的负面影响。例如,20世纪90年代,股市为一些美国人创造了财富和经济保障。更具争议的解释是选择性5-羟色胺再摄取抑制药的使用使超过10%的老年人减轻了患抑郁症后的负担,因此自杀率下降。

## 五、晚发性心境障碍的病因

1. 生物学因素　老年人出现由生物学因素引起的重型抑郁的风险更高,如由血管因素变化导致的抑郁,即使老年人患抑郁的频率比年轻人低或相似。老年人积累了才智和社会经验,这些因素可以使心理上有所防护。在双生子研究中,遗传的影响能对总抑郁评分中不到20%的变异做出解释。大多数假设的老年期抑郁的遗传标记还没有在对照试验中被证明。尽管如此,正在研究一些突变或多态性对老年期抑郁的影响,例如,第3等位基因突变造成一种罕见疾病CADASIL(伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传脑动脉病)。抑郁是这种疾病的始发症状之一。

年轻抑郁症患者病理生理学的研究集中在5-羟色胺能神经传递的活动低下。虽然5-羟色胺活动(特别是受体结合率)在中年期显著降低,但是从中年到老年时降低很少。假定促进5-羟色胺神经传递是开发抗抑郁药的关键,虽然机制的细节还有待攻克,但是这些发现对研究老年期抑郁病理生理学仍然很重要。5-羟色胺转运基因的多态性可能影响SSRIs的效果。神经元5-羟色胺合成的限速酶的单核苷酸多态性已经被识别。研究发现,老年人有功能的单核苷酸多态性跟SSRI抗抑郁效果降低有关。

抑郁症状可以导致皮质醇分泌增加,反过来,会限制神经发生,导致海马体积减小,反过来或许可以缓解抑郁的核心症状。早年生活的压力可以导致对压力的持久性敏感,产生HPA持续失调,重型抑郁反复发作,从而引起永久性的损害。如上所述,由皮质缺血造成的有血管基础的抑郁症已经被提出。这些缺血事件通过MRI白质高信号记录。血管性抑郁的症状与额叶综合征相似,这是继发于边缘-皮质-纹状体-腭-丘脑-皮质通路结构异常的症状。

躁狂发作的遗传因素无论年龄大小都是重要的。然而,这个因素在早年没有在晚年重要,特别是对首发的双向障碍。尽管生物因素影响晚发双向障碍,但是生活事件也可以影响躁狂的发作。超过50%的晚发躁狂患者遭遇到足以干扰正常生活的严重生活事件。临床医师评估药物和正在发作的躁狂病人时应特别谨慎。皮质类固醇、左旋多巴、减充血药、支气管扩张药、甲状腺替代药、抗抑郁药都可以引起躁狂发作。最后,创伤性头部损失也被认为可以引起双向障碍。

2. 心理因素　很多心理因素可以造成老年人的抑郁症状和抑郁障碍。有人格障碍的抑郁症老年人不能像没有人格障碍的抑郁症老年人恢复得一样快,缓解期也没有他们长,一个原因是人格类型往往改变了老年人对待应激事件的方式,像内科疾病。

认知改变也被提出是引起老年期抑郁的原因。认知行为的心理治疗(如下所述)就是基于这种理论。特别是老年人可能对生活事件反应过度或曲解这些事件,因此夸大负面结果。例如,老年人可能会反复思考消极事件或灾难化事件。引起误解或灾难化的常见原因是家庭冲突或感到被家庭成员忽视(如下所述人际心理治疗的基础)。反过来,自我效验和高度的控制力较少跟抑郁症状有关。

3. 社会因素　很多社会因素跟老年期心境障碍有关,包括应激性生活事件、亲人去世、慢性应激或日常争吵、社会经济地位、社会支持。研究者发现,严重的应激事件如亲人去世或危及生命的疾病跟重型抑郁有很大关系。老年人信心缺乏特别容易受这些应激事件的影响。但是,应激性事件可能在老年人中有所减弱,至少有两个原因可以解释。首先,老年人在以前的生活中积累了很多处理这些事件的经验。如果老年人认知功能完整,其他功能在一个相对正常的水平,那么这就提示了他们处理应激性事件的能力。另外,老年人经常可以预期可能遭遇的事件,如对一个80岁高龄的女人来说,配偶的死亡可能是一个悲剧但不是不可预料的事件。她已经看到过很多同伴经历相似的事件。失去爱人后抑郁很常见,但是并不是通常的结果。老年人长期紧张也是患抑郁的

重要因素。最常见的这种例子是照料者(特别是对痴呆患者)。经济压力也跟抑郁症状有关。总的来说,社会经济地位不利和个人对基础经济和有形资产的感知不适当跟抑郁症状的频发和持续有关。

社会支持一直都是对抗抑郁症状发生和持续的保护因素。社会支持和抑郁之间最强大的联系是个人感知他的社会网络和与网络里其他成员的关系是有限的或消极的。从另一方面来说,充分的社会支持可以缓解应激事件带来的负面影响和导致抑郁的其他不利因素。大部分老年人感到他们的支持是足够的(因此当支持被认为不充分时,临床医师应该特别注意)。

老年人出现抑郁不比其他年龄阶段高,但是患抑郁的生物学因素增加,一些人提出心理因素可能缓解了生物和社会因素带来的不利。一个心理因素缓解生物因素的例子是“智慧”。智慧是一个模糊的概念,可以被宽泛地定义为能力知识系统,包括基本原理和实际生活知识,如判断生活的意义和行为的知识和能力。研究者提出了智慧的5个特点:丰富的实际知识,丰富的程序知识(即有评估的能力,例如解决问题最好的方法是什么),生命前后分析即学会总结生活经验(lifespan contextualization),相对主义的价值观和生活优先考虑的问题即忍受社会文化环境的差异(relativism of values and life priorities),识别和处理不确定性问题的能力(a recognition and ability to manage uncertainty)。

## 六、老年期心境障碍的诊断

老年期心境障碍的诊断依靠仔细询问病史(表 70-1)。临床医师不能只关注目前的症状,还要关注过去的病史(特别是过去发作时跟现在相似的症状)。家族史、用药史、最近的生活事件、社会和经济状况的改变、最近的躯体问题不仅可以对临床医师诊断提供信息,还能提供心境障碍发生的潜在原因。没有共病其他疾病的老年人用 DSM-IV-TR 可以做出重型抑郁的诊断。但是,如图 70-1 所示,老年人很难做出诊断,他们很少报告体重增加(在年轻抑郁症病人中经常出现的症状),很少主诉过度睡眠,很少表达出无价值感和不适当的自责,很少表达出自杀的念头。

筛查量表如老年抑郁量表和流调中心用抑郁量表,在比较忙的诊所可以辅助诊断帮助筛查,特别是在初级保健诊所。筛查抑郁症状应该用 MMSE 之类的量表辅助筛查认知功能。在初级保健时筛查是很重要的,不仅因为抑郁的发病率高,还因为接受治疗的老年人中有自杀念头的有 1%～5%。但是,在初级诊所里筛查成功对忙碌的医师来说很困难。这些医师虽然负责治疗老年心境障碍病人,但是他们的临床技能水平不高。一个原因是接受初级保健的病人患不复杂抑郁的只有大约 15%。最近的研究显示,初级保健部门治疗老年期抑郁的效果可以通过病例管理者提高,这些病例管理者是跟精神卫生专业人员密切接触的人。

临床医师应该注意诊断过程中存在的潜在偏倚。例如,老年人较少因为抑郁症状去看初级保健医师或精神卫生专业人员,老年人也较少出现明确的抑郁症状,较早地接受机关治疗。抑郁老年人更多地表现为躯体症状和人际关系压力而不是情感症状。换句话说,人们很少能辨别他们的感受。如果做了诊断,他们也不太可能接受抑郁的诊断和治疗。经常能确认的一些老年人的抑郁症状是抑郁伴有认知损害的。这些症状包括情感退缩和精神运动性迟滞。但是,伴有认知损害的抑郁可能较不伴认知损害的较少确认。

因为老年期抑郁的很多亚型都没有生物学标记,实验室检查是补充病史和体格检查基础的东西。血管性抑郁是一个例外,MRI 表现为皮质下白质高信号能够协助诊断。当病人服用抗抑郁药时,应该进行常规的实验室检查,特别是生化检查和心电图。选择性的检查包括没有诊断为甲状腺功能障碍时进行甲状腺筛查,出现不能解释的严重的睡眠障碍时进行多导睡眠图检查,怀疑维生素缺乏时进行维生素 $B_{12}$ 和叶酸检查,MRI 检查协助诊断血管性抑郁(表 70-2)。

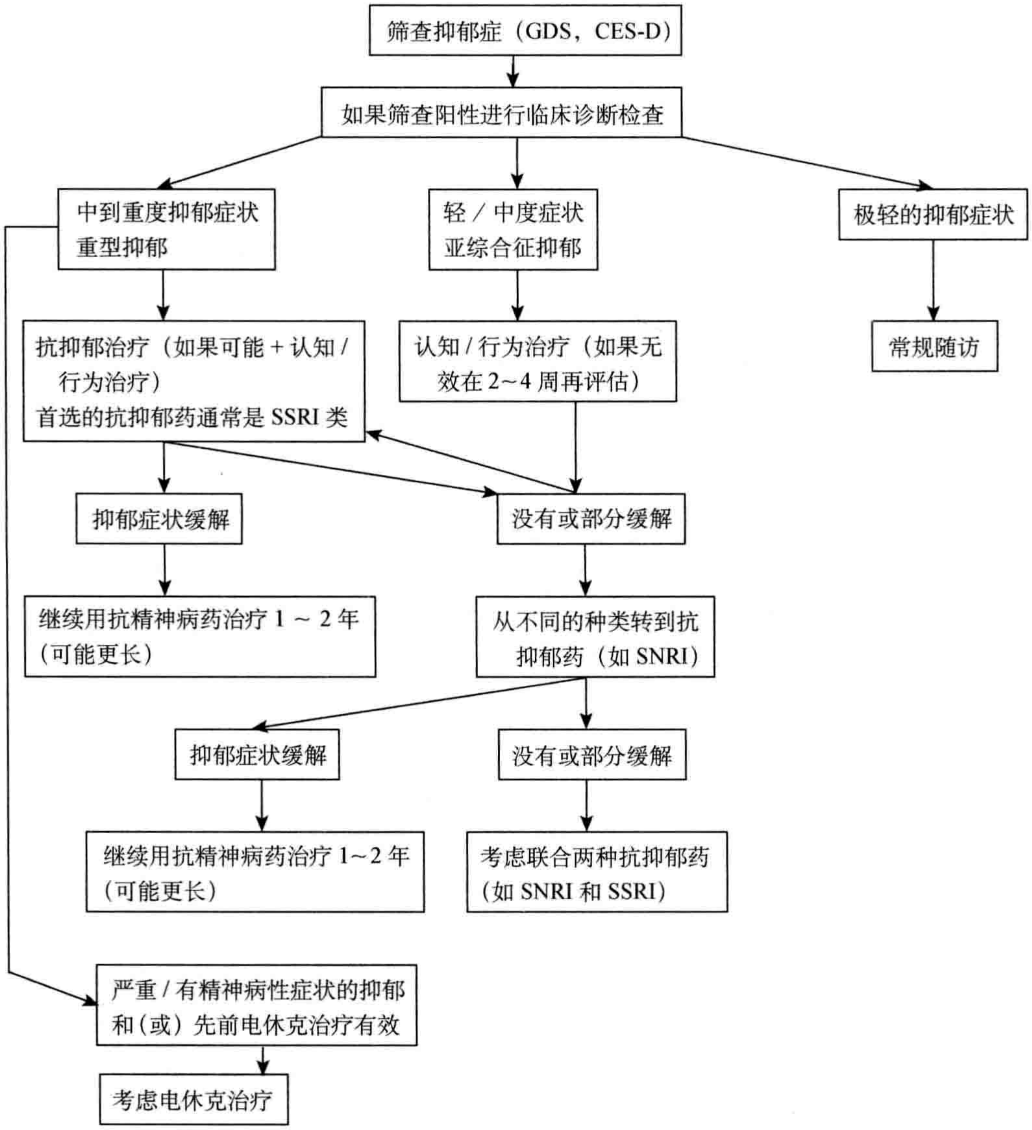



**图 70-1 老年人抑郁的诊断和治疗**

**表 70-2 老年人抑郁诊断的建立**

| 常规的诊断检查 | 选择性的诊断检查 |
| --- | --- |
| 筛查抑郁一般用症状筛查量表，如老年抑郁量表或流调中心用抑郁量表 | MRI能够确定皮质下白质高信号，这是血管性痴呆存在的依据 |
| 老年期心境障碍诊断的关键是完整的现在史、既往史和精神检查 | 怀疑缺乏维生素和矿物质时，筛查维生素 $B_{12}$ 和叶酸 |
| 认知功能评估可以用简单的认知筛查工具，如简易认知状态检查 | 多导睡眠图在常规诊断老年期心境障碍时很少使用，但是当出现不能解释的睡眠异常时可能使用 |
| 实验室检查可以用来筛查共病躯体疾病的情况，这些躯体疾病指可能跟抑郁障碍有关或提供抗抑郁药处方的基线资料 | $T_3$、$T_4$ 以及TSH检查可以排除没有诊断的甲状腺功能异常 |

## 七、老年期心境障碍的治疗

1. 生物学治疗　抗抑郁药是中到重度老年期抑郁治疗的基础。在疗效方面，事实上所有的抗抑郁药都差不多(图 70-1)。抗抑郁药的选择通常建立在医师希望避免的不良反应之上，因此，SSRIs 成为了治疗的选择。但是，应该认识到这些药物也不是没有不良反应。抗抑郁药和它们的剂量在表 70-3 中。抗抑郁药治疗中到重度抑郁症是最有效的(典型的是重性抑郁)。对不太严重的抑郁，抗抑郁药治疗加上咨询/心理治疗还没有被证明有更大好效果。可能因为这个原因，很多选择性的治疗已经被用于治疗抑郁症，如圣约翰草(金丝桃)。

表 70-3　老年期心境障碍的药物治疗

| 抗抑郁药 | 起始剂量(mg) | 平均每天的剂量(mg) | 不良反应 |
|---|---|---|---|
| 三环类抗抑郁药 | | | |
| 去甲替林 | 25 | 25～100 | 抗胆碱能作用(如口干、便秘和尿潴留)、直立性低血压、还可能引起认知功能障碍 |
| 地昔帕明 | 25 | 25～100 | |
| 选择性 5-羟色胺再摄取抑制药 | | | |
| 帕罗西汀 | 10 | 10～40 | 激越、失眠、胃肠道紊乱、抗利尿激素分泌异常综合征、体重降低、性功能障碍、使三环类药物血药浓度提高 |
| 舍曲林 | 50 | 50～200 | |
| 氟西汀 | 10 | 10～40 | |
| 西酞普兰 | 10 | 10～20 | |
| 依他普仑 | 10 | 10～20 | |
| 其他抗抑郁药 | | | |
| 曲唑酮 | 50 | | 镇静和阴茎异常勃起 |
| 安非他酮 | 75 | | 激越和失眠 |
| 文拉法辛 | 37.5 | | 恶心、呕吐、头痛、高血压 |
| 米氮平 | 7.5 | | 镇静和体重增加 |
| 度洛西汀 | 40 | | 直立性低血压、恶心、高血压 |

大多数 SSRIs 被证明治疗老年人有效，包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和氟伏沙明。依他普仑很可能是一个有效的药物，但是目前没有临床试验证明它有效，特别是在老年人中。其他新一代的抗精神病药也被证明在老年人中有效，包括米氮平、文拉法新和安非他酮。度洛西汀最近进入市场，没有证明在老年人中特别有效。对一些病人来说，临床医师不能忽视老的抗精神病药，如去甲替林和地昔帕明，这些药也一样有效，但是在一些老年人中会引起不良反应，这限制了它们的应用。但是，这些药物对一些老年人还是很有效，如果没有出现不良反应就没有理由换成新的药物。

抗抑郁药的不良反应分为几类(没有哪一种没有不良反应)。SSRIs 可能导致激越、失眠、胃肠道紊乱、体重减轻、性功能障碍，如果合用可以使三环类抗抑郁药的浓度提高。SSRI 类抗抑郁药一个少见但是麻烦的不良反应是 SIADH(抗利尿激素分泌异常综合征)，这种综合征能快速导致电解质失衡(特别是钠显著减少)。三环类抗抑郁药经常导致抗胆碱能作用，如口干、尿失禁、便秘。直立性低血压是一个更严重的不良反应，可能导致跌倒。

临床医师应该面对现实，预期老年人从中重度抑郁发作恢复的周期。虽然大部分抗抑郁药被认为显效的时间是 4～6 周，但是严重抑郁从治疗开始到病人自己报告他们真实的感觉“回到正常”可能要数月甚至 1 年。虽然生物学症状如睡眠问题可能减轻很快，但是幸福的主观感觉和生活的乐趣需要更多时间恢复正常。一个原因是抑郁患者恢复时需要一些时间重建他们日常的生活活动，他们在很长时间的抑郁之后对回到过去的活动经常感到犹豫。

抗精神病药是治疗躁狂病人急性激越症状的

一线治疗药物。选择的药物是新一代(或非典型)抗精神病药。奥氮平(5～10mg)和利培酮(2～4mg)在老年人中用得最多。跟老的抗精神病药如氟哌啶醇相比，选择这些新的药物是因为它们的锥体外系不良反应较轻。但是这些药物能够引起体重增加，特别是对糖尿病人。

碳酸锂是双向障碍病人预防躁狂和抑郁发作的基石，但是目前应用的药物剂量对老年病人存在潜在的毒性。通常的剂量是 300～600mg/d。年轻病人正常的血锂浓度是 0.8～1.2mEq/L，锂盐浓度范围在 0.4～0.6mEq/L。用锂盐治疗之前应该检查老年人的肾的情况。如果怀疑肾功能不好，应该检查一下 24h 肌酐清除率。

因为锂盐有潜在的不良反应，所以抗癫痫药经常用来治疗有双向障碍的老年人。丙戊酸(400～800mg/d)是大多数临床医师喜欢用的药物。这种药物主要的不良反应胃肠道症状使这种药物的应用受到了限制，其他预防躁狂发作的药物包括卡马西平(200～600mg/d)、氯硝西泮(0.5～1.5mg/d)、拉莫三嗪(100～200mg/d)、加巴喷丁(900mg/d)。

抗抑郁药治疗效果不好的老年抑郁患者对临床医师来说是挑战。有精神病症状前 ECT 治疗有效，现在抗抑郁药治疗无效的患者经常对第二个疗程的 ECT 有效。虽然老年抑郁病人没有年轻人 ECT 治疗效果好，但是一些研究提示老年人跟中年人相比 ECT 实际上是一种较好的治疗方法。中到重度抑郁老年患者比年轻患者接受 ECT 治疗的比率高很可能是因为对抗抑郁药治疗耐药。记忆问题一直是 ECT 治疗的不良反应，虽然这些问题是短暂的，在治疗结束后的几个星期会消失。对老年人来说，一个新的可以取代 ECT 的方法是重复经颅磁刺激。这种方法的优点是不需要麻醉，不会引起发作。最后，锻炼显示治疗轻中度抑郁是有效的(但对于中重度抑郁锻炼不能取代抗抑郁药)。ECT 可能对重度的药物抵抗的躁狂发作也有效。

2. *心理学治疗* 很多治疗老年期抑郁的心理治疗方法已经被探究，特别是认知/行为治疗和人际关系心理治疗。这些疗法不同于时间更长的主观性的疗法(如心理动力学治疗)，可以制成手册，能够由经过大师级别训练的医师管理。认知/行为治疗是一种教育性的治疗方法，治疗集中于长期抑郁的病人表达出的想法。治疗的目的是教会老年人这些想法是能够改变的。一种逆转这些消极观念的方法是每天记录这些观念，然后“走回去”研究这些观念的理性反应(通常是由不良事件导致的观念)。例如一位老妇人可能在星期天晚上等她女儿打来电话，但是电话没等到。她可能感到伤心感到被抛弃了，认为她女儿不再爱她了。但是理性的反应是她意识到她的女儿傍晚的时候正忙，等到更晚的时候不希望打扰她的母亲，打算下一天晚上再打电话。人际心理治疗是跟认知/行为治疗类似的方法，重点在引起或导致抑郁的四个方面：悲伤(如热爱的亲人去世)、角色转换(如搬到一个退休社区)、人际关系缺陷(如表达愤怒的习惯不适当)、人际冲突(如与邻居吵架)。通过教育，老年人学会用正确的方法解释这些问题。

心理治疗和药物治疗联合的方法被证明对于缓解抑郁发作以及预防缓解后的第一年复燃更有效。但是最近的研究显示，到目前为止，在长期过程中药物治疗比联合治疗在预防复发方面更有价值。促进情绪改善合作治疗项目(IMPACT)研究已经形成，用来测试为了影响联合治疗的效果把一个健康专家安排到基础保健医师的办公室是否比减轻老年期抑郁负担的一般治疗更有效。在治疗组的老人(与对照组相比)更少表达自杀意念，抑郁症状减少，功能衰退也减少。

3. *与抑郁老年人的家人一起工作* 治疗抑郁老年人几乎总是涉及与老年人的家属互动。老年人的家人经常陪伴老年人看病，老年人很少会禁止医师与他的家人讨论抑郁心境。临床医师应该抓住这个机会。首先，家属可以提供有关老年人病程、严重度、他们看到的老年人发病时跟正常时的差异、可能导致抑郁的生活事件的信息。医师也可以解决跟家人有关的问题。当医师花时间跟家属讨论时，住院治疗可能能够避免，治疗过程中急剧改变的行为提示可能出现了药物不良反应之类的问题。

家属经常可以从对老年人出现的症状的解释中受益，因为他们不习惯他们的亲人出现这些症状，例如在椅子上坐一整天。他们也可以从指导如何管理这些行为中受益。例如，家属应该让病人进行怎样的活动或参加多少社会活动？家属可

以通过约束抑郁老年人的行为降低自杀风险，例如限制获得药物、把武器从房间中拿走或其他人在车里时限制驾驶时间。同时，家属应该知道没有绝对的方法预防自杀，医师和家属能做的只是降低自杀风险。

4. 评估和管理老年抑郁患者的自杀风险

当与抑郁老年人一起工作时，评估和管理自杀风险是很重要的。询问老年人自杀观念和行为很有价值，但是并不是评估最好的办法。临床医生可以询问一系列的问题确定风险增加。

(1)你觉得活着有价值吗？

(2)你曾经想过要伤害自己吗？(如果回答是则询问问题3)

(3)如果你曾经想过伤害自己，你会用什么方法？

(4)你曾经试着要伤害自己吗？

如果老年人已经考虑好了伤害自己的具体方法(如服药或枪击)，风险就增加了。

但是，风险评估最大的价值是风险因素知识的累积。换句话说，自杀风险最好的评估跟慢性疾病如心肌梗死的评估一样。一个人如果胆固醇高、超重、有心脏病家族史、患糖尿病、缺乏锻炼等，那这个人患心肌梗死的风险就高。如果老年人是男性、高加索人、收入低、与社会隔离、离婚或丧偶、亲人死亡、正患有躯体疾病、以前被诊断过抑郁症、乙醇滥用、有企图自杀的历史，那这些老年人自杀的风险就高。一些临床医师相信订立自杀合同(病人同意不伤害自己直到跟临床医师接触讨论情感伤痛)能够预防自杀。虽然自杀合同可能在某种程度上降低自杀风险，但是实际情况不是这样的。

如果临床医师确定老年人有严重的自杀风险，就要收入院治疗。急性的自杀风险通常是短暂的，因此住院治疗几天不仅能够执行综合的治疗措施，还能安全度过风险最高的时段。住院期间，特权逐渐增加，病人更有信心恢复正常的活动。一旦病人出院，一张处方上不能开很多的药，以免病人试图服用过量药物自杀。

## 参考文献


[1] Alexopoulos G, Meyers B, Young R, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M.'Vascular depressior' hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1997;54:915-922.

[2] Baltes P, Staudinger U. Wisdom: a metahueristic (pragmatic) to orchestrate mindand virtue toward excellence. Am Psychol,2000;55:122-136.

[3] Beekman A, Geerlings S, Deeg D, et al. The narural hisrory of lare-life depression.Arch Gen Psychiatry 2002;59:605-611.

[4] Blazer D. Depression in Late Life. 3rd ed. New York, New York: Springer;2002.

[5] Blazer D. Depression in late life: Review and commentary. J Gerontol Med Sci.2003;58A:249-265.

[6] Blazer D, Burchett B, Service C, George L. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. J Gerontol Med Sci. 1991;46:M210-M215.

[7] Blazer D, Hybels C. Origins of depression in later life. Psychol Med 2005;35:1241-1252.

[8] Hybels C, Blazer D, Steffens D. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13:713-721.

[9] McKeown R, Cuffe S, Schulz R. US suicide rates by age group,1970-2002: an examination of recent trends. Am J Public Health.2006;96:1744-1751.

[10] Pinquart M, Duberstein P, Lyness J. Treatments for later-life depressive conditions: a mera-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. Am J Psychiatry 2006;163:1493-1501.

[11] Post F. The Significance of Affective Symptoms at Old Age. London: Oxford University Press;1962.

[12] RadloffL. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Measures.1977;1:385-401.

[13] Reynolds C, Frank E, Perel J, et al. Norrripryline and inrerpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrenr major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. J Am Med Assoc.1999;281:39-45.

[14] Reynolds CR, Dew M, Pollock B, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. N Engl J Med 2006;354:1130-1138.

[15] Schulz R, Drayer R, Rollman B. Depression as a

risk factor for non-suicide mortality in the elderly. Biol Psychiatry 2002;52:205-225.

[16] Unutzer J, Katon W, Callahan CM, er al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting. J Am Med Assoc. 2002;288:2836-2845.

[17] Yesavage J, Brink T, Rose T. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1983;17:37-49.

[18] Zhang X, Gainetdinov R, Beaulieu J, et al. Loss-of-function mutation in tryptophanhydroxilae-2 identified in unipolar major depression. Neuron. 2005;45:11-16.

# 第 71 章　精神分裂症

原著　Danielle L. Anderson, Peter V. Rabins
译者　赵　婷　肖世富



## 一、定　义

精神分裂症是一种常见的严重精神疾病，主要表现有幻觉、妄想、思维障碍等阳性症状及以慢性衰退为主要表现的阴性症状。100 年前，Emil Kraepelin 通过幻觉、妄想的持续性病程将精神分裂症（当时称为早发性痴呆）从双相情感障碍（非持续病程）中区分出来。到目前为止，精神分裂症仍然是个临床诊断，主要依据病史和精神检查做出疾病判断，缺乏相应的实验室和影像学依据。

1. 诊断标准　根据 DSM-IV 诊断标准，以下至少两个症状持续不少于 1 个月（治疗后除外），同时有一个症状至少持续 6 个月：妄想、幻觉、怪异言语、怪异行为和阴性症状，同时有工作、社会交往或生活自理能力明显受损。这些症状分为阳性症状和阴性症状。

（1）阳性症状：精神分裂症的阳性症状包括感知觉和思维的异常，表现为幻觉、妄想、怪异行为和思维形式障碍。幻觉是指没有客观刺激作用于人体所产生的感知觉。幻听是最常见的幻觉，另外，幻嗅、幻视、幻触、幻味也可见于晚发型精神分裂症。精神分裂症的幻听常被描述为是来自大脑之外的声音，内容多为对患者行为的评论或者直接对患者讲话，或相互争论。幻听的内容为命令患者做某事，称为命令性幻听。

妄想是一种坚定的、与事实不符的错误、怪异或夸大的病态信念。被控制感是常见的妄想。

怪异行为可以通过观察患者的外表（古怪的不合时宜的着装）或冲动的、激惹性高或重复的、刻板行为（如反复开关电灯或门）来认识。思维形式障碍是指语言散漫，缺乏逻辑（排除失语），表现为词不达意、思维结构松散或思维中断。

（2）阴性症状：精神分裂症的阴性症状是由于社会功能、人际交往功能和意志行为的下降造成的。患者情感平淡，表现为面部表情减少，眼神交流差、缺乏肢体语言，自发语言减少和语言间隔期延长。患者出现退缩，社会交往减少。随着疾病的进展，多数患者发展为情感淡漠，严重影响工作和学习，生活自理能力差。

（3）临床病程：精神分裂症发病前常常存在前驱期，患者会出现一些阴性症状，如工作和学习能力逐渐下降，随后，阳性症状如怪异言行逐渐凸显。例如，精神分裂症患者常常出现自语自笑，这些症状往往是由内部刺激如幻觉产生的。阴性症状往往造成社会经济状况的下降，如失业、与亲人疏远，甚至无家可归。

2. 排除标准　精神分裂症并不是唯一引起幻觉和妄想的疾病，因此，在做出精神分裂症的诊断之前需要排除其他可能引起精神病性症状的原因。在明显情感障碍基础上产生的精神病性症状需要与情感障碍和分裂情感性精神病鉴别。老年期的痴呆患者也可能出现精神病性症状，但痴呆的症状常伴随记忆力下降或失语、失用、失认或执行功能丧失，而精神分裂症患者对周围环境的定向通常没有丧失。其他物质如药物、精神活性物质、毒物品或是其他躯体疾病如癫痫发作、脑外伤、脑炎等均可引起幻觉和妄想。

3. 相关症状　异常的精神运动行为如摇摆、跳跃、固定不动或重复的刻板动作都会损害社会功能。幻觉可造成患者注意力不集中。丧失兴趣也可见到。精神分裂症患者的死亡率也高于正常，其中 28% 死于自杀，12% 死于意外。对疾病

没有自知力的患者预后更差。

4. 发病年龄(表 71-1)

(1)早发型:精神分裂症的患病率为 1%,虽然不同性别患病率并无差异,但男性的平均患病年龄早于女性。男性患病高峰期在 10－25 岁,女性发病有两个高峰,一个在 25－35 岁,另一个在中年后期。男性患者通常存在大量阴性症状,而女性患者的社会功能能够大部分保留,因此就疾病严重程度来讲,男性重于女性。早年发病且病情迁延的精神分裂症患者晚期以阴性症状为主,丧失独立生活的能力。

表 71-1 早发型和晚发型精神分裂症的区别

| | 早发型 | 晚发型 |
|---|---|---|
| 发病年龄 | 10 岁－成年早期 | 40 岁或更晚 |
| 阳性家族史 | 常有 | 少有 |
| 性别 | 男性和女性相同 | 多为女性 |
| 症状类型 | 阴性和阳性症状 | 多为阳性症状,思维障碍少见 |
| 预后 | 差 | 中等 |

(2)晚发型:国际专家对晚发型精神分裂症的两种类型达成了共识,分为晚发型精神分裂症(40 岁以后发病)和超晚发型分裂样精神病(发病年龄在 60 岁以后)。

40 岁后发病的精神分裂症多以阳性症状为主要表现,阴性症状较早发型少,同时思维障碍也较少。另外,晚发型患者常常缺乏阳性家族史,而且多为女性。相对于早发型患者的认知损害,晚发型患者的学习、抽象概括和认知灵活性多数保留完好。超晚期分裂样精神病常继发于感知觉障碍(听力和视力下降)和社会隔离。需要注意的是,晚发型精神分裂症患者对抗精神病药物的敏感性较早发型高。

## 二、鉴别诊断

1. 情感障碍　情感障碍包括抑郁症和双相情感障碍,两者抑郁发作期均存在重要感知觉损害(如躯体不适、睡眠障碍、胃口不佳、缺乏自信、自责自罪)和情绪低落。双相情感障碍与抑郁症的区别在于,双相障碍同时存在躁狂相。精神分裂症患者也可出现抑郁或躁狂发作。

情感障碍的精神病性症状和精神分裂症的一个重要区别就是情感障碍的精神病性症状出现在情绪障碍严重发作期,缓解期症状消失。精神分裂症患者也会出现情绪症状,但仍以精神病性症状为主,而且症状的存在与情绪状态无关。另一个重要的区别就是情感障碍患者的妄想与情绪状态一致。例如,躁狂相的夸大妄想总伴随着情绪高涨,而抑郁相的自责自罪、自我评价低等妄想与情绪低落相关。

2. 分裂情感性精神病　分裂情感性精神病和精神分裂症都存在精神病性症状,且该症状在发作间歇期依然存在,但同时也存在明显的情绪症状。因此,分裂样情感障碍患者精神病性症状的诊断需要在情感障碍消失两周后仍存在,同样,情感症状的诊断也需要在精神病性症状的活动期和缓解期都存在。

(1)痴呆:20%～30%的痴呆患者出现幻觉,30%～40%存在妄想。认知缺陷反映了患者功能下降和日常生活能力损害。最常见的引起痴呆的疾病为阿尔茨海默病,该病多为逐渐起病,以记忆力下降为首要表现,从发病到死亡约经历 10 年时间。虽然精神分裂症也存在认知损害,但损害程度比痴呆轻,进展也更加缓慢。

(2)谵妄:谵妄是一种急性或亚急性认知损害,伴注意力和意识水平下降,有明显的昼夜变化,对周围环境的错误感知,如错觉、视幻觉较为多见。由毒物、代谢或感染性诱因引起,需去除诱因合理治疗。谵妄可通过急性起病和波动性的认知障碍与精神分裂症相鉴别。

3. 妄想性障碍　妄想性障碍是指存在一个"不古怪"的妄想,即妄想内容似乎成立,持续时间超过 1 个月。患者在除妄想性内容之外的其他方面功能仍然保留。患者并不出现阴性症状,而且当与妄想内容不相关或不被谈论时,患者表现如常。

4. 物质所致精神障碍　物质依赖的毒性作用或戒断反应均可引起幻觉、妄想。镇静药(巴比妥类和苯二氮䓬类)、乙醇和兴奋剂(苯丙胺类和可卡因)较常见。目前还没有在阿片类的戒断反应中发现该现象。

5. 分裂样精神障碍和短暂精神病性障碍　分裂样精神障碍和短暂精神病性障碍的症状标准与精神分裂症相同,区别在于症状的持续时间较

短。分裂样精神障碍持续时间为1～6个月，短暂精神病性障碍为1d到1个月。诊断分裂样精神障碍和短暂精神病性障碍不需要社会和工作能力受损。

6. 发作性精神病 癫痫复杂部分发作，尤其是颞叶癫痫可出现类似分裂症发作的精神病性症状。非抽搐的癫痫发作极类似精神分裂症，但症状持续仅仅数小时到几天。发作中可观察到口唇不自主运动和眼震。EEG检查可显示活动性癫痫波。精神病性症状也可在癫痫发作后出现，持续平均70个小时。通常癫痫发作10年以上才会出现发作间歇期的精神病性症状。EEG上可看到发作后抑制。

## 三、病因学

1. 遗传 一级亲属患有精神分裂症的个体患病的概率是正常人的10倍，双生子调查显示同卵双生子的同病率高于异卵双生子。但是，同卵双生子也有50%未同时患病，说明环境因素也有很大作用。精神分裂症的遗传异质性提示了有多个基因位点可作为易感基因。基因易感性在晚发精神分裂症中发挥的作用较少。

2. 发育 出生在冬天和早春的个体更容易患精神分裂症。目前还没有对这一现象的合理解释，但存在以下几点假说：季节性的饮食差别、出生前病毒感染。观察性研究发现，复杂的胎儿史可诱发精神分裂症，包括母孕期的流感病毒感染、产科并发症引起的围生期缺氧、子宫内营养缺乏、母体的自身免疫。

精神分裂症患者的大脑结构异常包括右侧颞角增大和第三脑室、杏仁核、海马和海马旁回体积缩小。这些改变造成了突触密度下降。突触密度在1岁左右达到顶峰，之后逐渐下降，至青春期停止，关于精神分裂症病因的一个假说认为是由于青春期后期和成年早期神经突触的过度修剪导致了症状的产生。另外，还发现存在海马神经元的结构异常，这些被认为是发育过程中神经元迁移过程的损害引起。

## 四、治疗

1. 抗精神病药物

(1)典型抗精神病药：第一个抗精神病药物氯丙嗪最早是一种抗组胺药，1950年发现其可以治疗精神分裂症。抗精神病药物的治疗作用与从中脑腹侧被盖区到副核的边缘叶多巴胺受体拮抗作用有关。由于所有抗精神病药物都有 $D_2$ 受体阻断作用，边缘叶多巴胺通路过度活动被认为是精神分裂症阳性症状产生的原因之一。但是，阻断作用不仅局限于边缘叶 $D_2$ 受体，药物对另外三条多巴胺通路的阻断作用造成了明显的不良反应。从脑干腹侧被盖区到皮质的中脑通路与阴性症状和认知障碍相关。黑质到基底节的黑质-纹状体多巴胺通路是锥体外系的一部分，负责运动的调节，阻断该通路可导致类似帕金森病的症状(包括肌张力增加引起的齿轮样强直、拖行步态、面具脸和静止性震颤)，这些都属于锥体外系症状。锥体外系症状对老年人损伤更大，因为拖行步态常常引起老年人跌倒。基底节区多巴胺减少可引起静坐不能，即自觉难以安静，站立时来回踱步或双脚不停变换重心，难以长时间坐在椅子上。基底节区多巴胺减少还可引起肌张力异常，产生肌肉持续(或阵发性)不自主收缩，常见于颈部和舌部。肌张力异常较少见于老年人，但可导致髋关节处肢体侧曲(比萨征)。抗精神病药的另一种不良反应是迟发型运动障碍(TD)，由黑质-纹状体通路突触后多巴胺受体上调引起，导致舌、面、唇持续性、重复性异常运动，也可引起四肢、头部和躯干的舞蹈样动作。老年人、女性和有脑外伤史的患者是TD的易感人群。TD可在停药后数周到数月消失，但多数持续存在。

最后一个多巴胺通路是下丘脑到垂体的结节-漏斗通路，负责抑制促乳素分泌。因此，抗精神病药物可提高促乳素水平，造成溢乳和绝经后女性骨矿物质丢失。

抗精神病药物还可影响M-胆碱能受体、α1-肾上腺受体和组胺受体。拮抗组胺受体可导致体重增加和过度镇静。拮抗M-胆碱能受体可引起镇静、视物模糊、口干、便秘。拮抗α1-肾上腺受体可引起头晕、嗜睡和直立性低血压。这些都可增加跌倒和髋关节骨折的可能性，因此要特别加强对老年人的看护。

(2)非典型抗精神病药物：非典型或称第二代抗精神病药物除拮抗多巴胺受体外，还具有拮抗5-羟色胺受体的作用。他们对阴性症状更有效，

而锥体外系不良反应较少。但是，最近的资料显示老年痴呆患者使用非典型抗精神病药会使死亡率增加1%～2%。其机制尚不清楚，也不确定老年精神分裂症患者使用是否具有同样的风险。

年轻患者使用非典型抗精神病药物可改善认知功能、社会交往和情感反应，但是否对老年人有同样作用尚不可知。

目前，临床上共有六种非典型抗精神病药物。虽然同属于非典型抗精神病药，但它们的不良反应和对受体亲和力不尽相同(表71-2)。抗精神病药物引起的代谢综合征正逐渐受到重视。因此，使用非典型抗精神病药物的患者需定期监测，以控制高血压、肥胖、高胆固醇和胰岛素抵抗。使用奥氮平的患者发生代谢综合征的风险高于其他药物。

表71-2 常用抗精神病药物

| 药物 | 起始剂量(mg) | 常用剂量范围(mg/d) | 主要不良反应 | 必要监控 |
|---|---|---|---|---|
| 氟哌啶醇 | 0.25 | 0.5～4 | EPS，TD，肌张力障碍 | 观察EPS |
| 氯氮平 | 6.25～12.5 bid | 25～150 | 粒细胞减少(1%～2%)，镇静，心动过速，剂量大于600mg时降低癫痫阈值，流涎 | 厂商提供的每周粒细胞计数监测 |
| 利培酮 | 0.25～0.5 bid | 0.25～3 | 低血压，镇静，EPS | 观察EPS |
| 奥氮平 | 2.5 qc | 2.5～10 | 镇静，体重增加，代谢综合征 | 每6个月监测胆固醇和快捷血糖 |
| 喹硫平 | 12.5～25 qd | 25～200 | 镇静和直立性低血压 | 增加剂量时监测直立血压 |
| 齐拉西酮 | 20 qd | 40～80 | QTc间期延长和白内障 | 基线和增加剂量时EKG检查，每年眼科检查 |
| 阿立哌唑 | 5 | 5～15 | 低血压 | |

EPS. 锥体外系症状；TD. 迟发性运动障碍；EKG. 心电图

所有抗精神病药物的监测都包括EPS，每6个月监测代谢综合征的相关指标：体重、胆固醇、快捷血糖

恶性综合征(NMS)是一种致命的并发症，可发生于典型或非典型抗精神病药物使用过程中。恶性综合征表现为严重的肌强直和体温升高、心动过速、血压升高或不稳等自主神经功能紊乱症状。可能出现缄默(可见于谵妄的一种意识障碍)、白细胞升高、大小便失禁和吞咽困难。如肌强直持续存在，磷酸肌酸水平可升高。NMS可能与抗精神病药物引起的多巴胺水平骤降有关。NMS的治疗包括停用抗精神病药物、保护肾免受肌溶解产物损伤、支持治疗及适时给予多巴胺拮抗药溴隐亭或丹曲林。

2. *社会心理治疗* 除药物治疗外，精神分裂症的病情还可通过心理治疗得到改善。可以从患者和家属两方面进行教育和支持，以改善服药依从性。支持治疗和行为治疗也可以使用。职业训练和社交技巧训练能够增强患者的独立性，改善生活质量。

## 五、非精神科疾病鉴别诊断

1. *Charles Bonnet 综合征* Charles Bonnet 综合征是指在视力较差时所产生的生动的视幻觉，不伴妄想。常见的为中心视力差，由黄斑变性和白内障引起。一旦视力恢复，幻觉随之消失。幻视内容多为缩小型影像，称为“小人国幻视”。患者通常都不把这种视幻觉告诉照料者，他们怕被当做是“疯子”。

2. *妄想性寄生虫病(Ekbom 综合征)* 妄想性寄生虫病是指患者认为自己感染了寄生虫。患者多次以此为主诉求医，不能被阴性结果说服，将皮屑和指甲盖作为体内存在寄生虫的证据。患者试图使用煤油、乙醇、杀虫剂等多种刺激性物质涂抹皮肤以杀掉寄生虫，部分患者甚至欲自行挑出

寄生虫。抗精神病药物有时对该病有效。

3. Diogenes综合征　Diogenes综合征是种自我忽视状态,患者常在肮脏的地方离群索居或收藏大量无价值的物品(病态囤积)。患者抗拒治疗和帮助,常多年不被发现。

4. 悲痛所致幻觉　悲痛所致幻觉常发生在失去挚爱之人的时候。患者认为听到了逝者的声音或者看到他们走过。这种感觉更确切地说是一种错觉,是一种对刺激信息的错误解读。但是,有些情况下会出现真性幻觉,甚至在某些文化中这种幻觉被认为是正常现象。

5. 器质性妄想障碍　器质性妄想障碍是指代谢、中毒或神经病性异常引起的妄想。器质性妄想的原因很多,如HIV、癫痫、脑外伤、物质滥用、阿尔茨海默病和亨廷顿病,临床表现各异。突然发生、体格检查有相关体征、缺乏精神分裂症典型病程、无阳性精神疾病家族史提示有器质性妄想障碍的可能,需进一步评估。

## 参考文献


[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

[2] Anderson D, Pankow L, Luchins D. The possible role of vision rehabilitation in the treatment of visual hallucinations in the elderly. Topics Geriatr Rehabil. 2004;20(3):204-211.

[3] Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;171:502-508.

[4] Howard R, Rabins PV, Seeman MV, et al. Late-onset schizophrenia and very-lateonset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International late-Onset Schizophrenia Group. Am J Psychiatry. 2000;157(2):172-178.

[5] Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams and Wilkins. Neugebauer R. Accumulating evidence for prenatal nutritional origins of mental disorders. JAMA. 2005;294(5):621-623.

[6] Rabins PV, Aylward E, Holroyd S, et al. MRI findings differentiate between late-onset schizophrenia and late-life mood disorder. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:954-960.

# 第 72 章　老年精神病学总论

原著　Mustafa M. Husain, Shawn M. McClintock, Kip E. Queenan, Aaron Van Wright, Rajbir Bakshi

译者　刘园园

审校　肖世富



## 一、自　杀

在美国,自杀引起的死亡中老年人占有重要比例。来自 CDC 的最新统计表明,大于等于 65 岁的人群通过自杀结束生命的比例为 14.6/100 000,其中大于等于 85 岁的男性为高危人群,自杀率为 51/100 000。尽管自 1999 年(15.9/100 000)以来老年人自杀率稍有下降,自杀死亡仍然是一个值得关注的重要问题。

1. 与自杀有关的因素　大多数自杀发生在心境障碍情况下,其余的与某种精神异常有关,包括物质滥用、病态人格或精神分裂症。在一般人群中,自杀的危险因素包括在农村居住、持有火器和失业。对老年人来说,危险因素因年龄和健康状况各不相同。表 72-1 列出了老年人群自杀的危险因素和降低自杀率的保护因素。关于与抑郁发作的关系,晚发/早发或先前/当前抑郁发作与增加自杀风险是否有关尚无确切证据。

自杀是一个有生物学和心理学病因的复杂概念。虽然关于自杀生物学部分资料有限,但一致认为 5-羟色胺能系统通过与情感障碍不同的机制在自杀中起作用。5-羟色胺代谢产物——羟基吲哚乙酸与自杀密切相关。已发现,低羟基吲哚乙酸浓度与自杀致死率密切相关,也就是说,低浓度羟基吲哚乙酸的病人有更多的致命性自杀企图。关于 5-羟色胺受体,倾向于自杀病人的前额叶皮质异常,已有突触前 5-羟色胺转运体位点减少的证据。同时,与没有自杀倾向的病人相比,有自杀倾向的病人背缝神经核 5-羟色胺能神经元增多。去甲肾上腺素能系统也与自杀有关,有研究表明,去甲肾上腺素在前额叶皮质浓度高,而在脑干浓度较低。虽然已发现抑郁症病人多巴胺能系统异常,很少有研究表明它与自杀有关。因此,需要更多研究进一步阐明自杀的精神病学因素和心理生物社会因素的相互作用。

2. 鉴定和评估　鉴定和评估老年病人自杀可能很困难,因为他们可能不想说出自己的感受和想法。鉴于此,临床医师的作用是与病人建立一个稳固信任的关系,以利于全面评估自杀观念、意向和行动计划。评估是治疗过程的一部分,因为它是病人和治疗师的公开讨论,因此,通过减少可用的自杀方式、建立信任关系、促进支持性治疗关系和裁定治疗措施来提供预防。为了增加访谈的可靠性,可使用结构式自杀评估量表。自杀观念量表是常用的量表,它是一个 19 项的临床医师评定量表,来评估自杀前 7d 以及病人觉得生活中最糟糕的时候的自杀想法和行为。自杀观念量表可充分测量自杀的一些构成部分,包括自杀计划、行为、准备和预期。另外,新近形成的一个专门用于老年人群的量表是老年自杀观念量表。该量表包含 66 个项目,对老年病人自杀多维测量,评估包括自杀观念、死亡观念、自我及社会价值的丧失和对生命的认知意义。考虑到这一测量较新,需要对其进一步研究,但至今它有稳固的心理测验性质、易于实施、有标准化的实施和得分规程、对自杀检测敏感。

在评估过程中,同澄清危险因素一样重要,识别保护因素也将有用。保护因素(表 72-1)对病

人来说是适应的,可帮助减少可能的自杀。例如,研究发现,对未来有一个积极的定向有助于减少自杀,包括对未来建设性的思考、产生积极的未来结局、识别和培养目标、找出生活的动机。虽然表72-1列出了在老年病人已经确定的那些保护因素,但是对具体病人保护因素的询问和评估是必不可少的,包括嗜好、先前的治疗和高的自我价值感。一经识别,保护因素应由临床医师强化,以在病人身上得到巩固,这在治疗过程中会有用。

表 72-1 与老年自杀相关的危险和保护因素

| 危险因素 | 保护因素 |
|---|---|
| 悲观增加 | 社会支持 |
| 无助感增加 | 感觉有用 |
| 进入住院单位的最初一周 | 现实的看法 |
| 从住院单位出来的一周 | 对将来积极的看法 |
| 情感障碍前期 | 达到目标 |
| 当前情感障碍 | 亲密的人际关系 |
| 同患多病 | 对老化的成功调整 |
| 功能残疾 | |

3. *管理和治疗* 管理和治疗有自杀倾向的老年病人起初包含3个阶段,首先是诊断和治疗当前的精神异常,其次是重在预防评估自杀意图和致命性,再次是构建各病人特定的治疗方案。有关成年人自杀的政策根据美国精神病协会(APA)评估和治疗自杀行为病人的医疗准则制定。

对于老年人,治疗和管理自杀的特定政策由Prevention of Suicide in Primary Care Elderly: Collaborative Trial (PROSPECT)提供。PROSPECT是一个精神卫生国立研究院随机对照试验,它的主要目标是评估一种干预措施(由精神病学专家治疗)在防止和减少自杀观念和行为上的有效性。研究发现,这一干预措施与通常治疗(另经筛查)相比,在减少自杀观念和抑郁症状方面有效。表72-2列出了PROSPECT对如何应对自杀病人及对自杀危人群管理技术的一般推荐。

许多想自杀的老年病人通常被他们的主要护理医师发现,因此,护理医师具备自杀症状和体征及治疗策略的知识是很重要的。许多有自杀观念的病人也可能存在抑郁,因此,精神病学治疗可能始于抗抑郁药、心理疗法或两者相结合。用认知行为技术来帮助病人重构思维、构建积极的未来定向和形成适当的应对策略有助于减轻自杀风险。总之,自杀在老年人中是一个重大的风险,但是有了包括全面评估、形成和执行病人特殊化治疗和有效管理在内的适当关心,自杀风险可能会降低。

表 72-2 PROSPECT* 对自杀病人的推荐政策和管理技术

| |
|---|
| 对有自杀观念的病人的推荐政策 |
| 留意 |
| 保持冷静和不予以威胁 |
| 为病人发泄提供空间和时间 |
| 相互协作,用团队方式 |
| 乐于说出"自杀"这个词 |
| 对高危病人的管理技术 |
| 直接评估自杀观念和危险因素出现的频率和内容 |
| 探究根本问题 |
| 让病人描述支持和反对自杀的理由 |
| 评估病人的自杀方法 |
| 给病人提供关于抑郁的知识,包括病因学、预后和治疗 |
| 通过正式约定或其他形式决定如何处理自杀观念 |
| 提供关于乙醇和非法物质的知识,鼓励停止使用 |
| 如果病人自杀观念存在,至少每周与病人接触一次 |
| 在自杀风险减少前开不超过一周的处方 |
| 提供关于自杀的家庭教育,包括如何恰当地对病人做出反应和确保生活环境安全(如消除火器) |
| 给病人提供支持,相互协作 |
| 每一项治疗都要评估绝望、自杀观念和物质滥用的情况 |

* PROSPECT, Prevention of Suicide in Primary Care Elderly: Collaborative Trial. Data from Brown GK, Bruce ML, Pearson JL. High-risk management guidelines for elderly suicidal patients in primary care settings. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:593-601.

## 二、老年人中的焦虑障碍

晚年最常见的焦虑障碍是广泛性焦虑障碍和恐怖症。无惊恐障碍的广场恐怖症已有发生在晚年的描述,但是普遍认为,强迫观念-行为障碍和惊恐障碍会从成年早期持续存在。老年焦虑障碍通常与抑郁症相关。养老院的研究发现患病率为9.9%~13.2%。还证明抑郁和焦虑的存在可显

著影响养老院病人的幸福感。创伤后应激障碍(PTSD)在老年人中也有描述。

1. *焦虑症的治疗选择*　焦虑谱系常用的药物包括选择性5-羟色胺再摄取抑制药、抗抑郁药和苯二氮䓬类药物。由于焦虑和抑郁通常共病，抗抑郁药治疗通常对两种疾病都有效。

老年人苯二氮䓬类药物的使用可能与某些独特的关注有关。这些药物的适应证与用于一般成年人相似。研究表明，它们的应用通常在公共机构更常见，应用的实际适应证通常是除焦虑障碍之外的其他情况。当在老年人中使用苯二氮䓬类药物时，应牢记药物的药理特性受年龄、代谢半衰期更长和活性代谢产物更可能引起不良反应的影响。研究表明，老年人对苯二氮䓬类在中枢神经系统的镇静作用更敏感。其他已证实的不良反应包括依赖、认知损害、矛盾性激越、精神运动性损害和跌倒。

2. *创伤后应激障碍(PTSD)*　老年人的PTSD已在文献中有讨论，通常在自然灾害和退伍军人中发生。预计到2020年，大于50%的男性退伍军人大于65岁。PTSD的症状可能出现在事件发生后即刻或多年后。PTSD个体过去常有创伤史，生活应激可造成症状的复发。包括心理治疗和药物治疗在内的治疗方法与一般成年人相似，尚缺乏关于两者差别的研究。然而，焦虑障碍可能会影响抑郁病人的治疗结局。一项在门诊老年病人的调查研究表明，共病PTSD的老年病人对治疗的反应较慢。但是，治疗可能有效并需要适当的诊断和管理。

## 三、晚发精神障碍

精神病是一种通常以与现实联系为标志的精神障碍，可能影响任何年龄段个体。老年卫生保健在管理老年精神病方面面临一个特殊的挑战。在卫生保健中最易被剥夺权利的群体之一是有精神障碍的老年人。精神障碍对老年人财务费用和生活质量有重大影响。国家卫生保健费用的上涨给家庭、照料者和病人生活质量带来的影响是不可估量的。精神病发作增加入院和死亡风险。行为紊乱在精神疾病中常见，可能对老年病人及其周围人的安全带来严重威胁。

1. *临床表现*　陷于苦恼中的老年精神病人很可能首先出现在初级护理医师或老年病学家面前，而不是寻找精神卫生服务。临床医师可能会察觉个人主诉性质有些异常，例如，病史可暴露为对家人、孩子或邻居的高度怀疑。病人可能会感觉有人偷他东西或试图控制他。偏执狂可更加局限于家里的侍者、巡回护士和其他社会服务专职人员。对失去自主性和精力或体力的恐惧在偏执狂中达到极点。在较熟悉的临床环境下，病人可能对他们的初级护理医师表现为含糊不清的躯体主诉。紧接着进一步询问，病人可能把他们的症状归因于某种难以置信的事件，比如一种有毒气体正通过某种未知的力量或人物住入自己的家中。

老年精神病可表现为急性症状，也可能为慢性症状。急性精神症状通常是一般躯体疾病的后遗症，如感染、创伤、代谢异常或药物不良反应。这些情况下的精神症状可能更加精确地描述为谵妄的一部分。慢性或顽固的精神症状可能符合DSM-IV诊断标准。有两种不同的分类，一种是包括妄想症、有精神病性症状的心境障碍或精神分裂样疾病在内的精神病初步诊断，另一种分类包括痴呆或由一种慢性躯体疾病如脑外伤、帕金森病和癫痫发作引起的精神病。这一部分中大多数深层讨论将涵盖关于较顽固症状的老年精神病。通常这些精神病发作诊断为晚发精神分裂症、精神分裂样疾病的一部分或痴呆的一部分。

2. *流行病学和科学术语*　精神分裂症的发生年龄通常在十八九岁年到二十几岁前期。在小于60岁的成年人中，精神分裂症的年发病率大约为1/10 000，终生患病率为0.8/10 000。少数人在晚年首发精神病症状。这些晚发精神病个体大多数被诊断为精神分裂症。用来定义早发和晚发精神疾病表现的发病年龄不同。瑞士精神病学专家Manfred Bleuler对晚发精神分裂症的研究纳入40岁以后发病的个体。随后的大多数英国的研究用60岁以后发病者作为晚发精神分裂症。后者通常指极晚发的精神分裂症。

“妄想痴呆”用来与晚发精神分裂症替换。妄想痴呆是用来区别真正晚发精神分裂症与早发慢性精神分裂症的专业术语。内科医生Emil Kraeplin最初用妄想痴呆来描述病人存在多疑、偏执和可疑幻觉但无阴性症状可见的显著衰退的一种

疾病。晚发精神分裂症较少与人格和情感衰退相关，这可能会增加达到好的治疗反应和较好预后的机会。

3. 风险和共病 几种共病与精神分裂症相关，包括抑郁障碍、认知受损、强迫观念-行为障碍、攻击障碍和物质滥用。每一种都可能对治疗效果和总体进展有深远的负面影响。文献中的专门统计分析表明在精神分裂症中，25%患有抑郁症，3.5%～15%有强迫症，物质滥用中35%精神分裂症病人用乙醇、20%使用可卡因、15%使用大麻，3%用海洛因、70%～90%用尼古丁。在尼古丁滥用者中，由于尼古丁滥用可显著增加p450酶活性，致使某些安定药物剂量上调以达到治疗效果。精神分裂症患者若共病冲动障碍(攻击性)，则暴力事件发生概率增加5～6倍。此外，感觉缺失的存在和女性似乎能增加发生晚发精神病的风险。已有文献记录，神经性耳聋与老年人精神病的发生有关。另外，晚发精神分裂症病人更可能为女性，女性有较严重的阳性精神病症状(如系统的荒谬妄想)和不太严重的阴性症状(如情感淡漠和回避社交)。

4. 痴呆中的精神病 痴呆患者中常存在精神病症状。各患者间的症状可能有很大不同，可能在整个病程中仅有间歇期表现。痴呆的精神症状可能给照料者带来严重的问题。临床诊断为AD的病人在头3年内大约50%有幻觉或妄想。妄想通常是AD常见的精神症状，其次是幻视，接下来是较低发病率的幻听。AD病人可能提供看到人或动物在他们家里自由运动的病史。Charles Bonnet综合征是AD中此类幻视的一个例子。AD病人除了描述不寻常的特征，可能会描述看到十分逼真的人。这些感觉到的异乎寻常的幻视物体可能飘忽不定或个头异常地小(小人国)。痴呆病人还可能有其他的知觉障碍，包括时间和空间定向障碍。反复记忆错误在有些痴呆病人中是一个罕见表现。这是一个当前环境被复制或已移动到另一个位置的妄想信念。病人可能强烈坚持目前病房位于病人的家乡，甚至以某种有形方式与病人的家接近。这通常可以认为是意识模糊或单一的定向障碍，但事实上是妄想性错认的一种形式。

5. 治疗考虑 当接触病史不详的精神病人时，临床医师首先应排除躯体的或系统性疾病，包括药物中毒、神经或血管事件、代谢异常、全身感染、败血症和术后状态。这些情况可导致谵妄、诊断复杂和妨碍精神症状的及时治疗。精神症状的减轻将有赖于急性躯体基础疾病的适当治疗。

一旦确定精神病人躯体状况稳定，临床医师可以联合使用非药物和药物治疗方法。在非药物治疗中，建立一种和睦关系是很重要的。与偏执狂老年病人之间建立和谐关系可能很难，但是建立好的关系可达到较好的治疗效果。通常没有必要让病人正视他们的精神或妄想症状。临床医师和病人可能会对问题的来源意见不一，但仍需通力协作，使病人的社会功能最大化。

最全面的治疗方案是药物和非药物治疗联合。非典型抗精神病药(如奥氮平、利培酮)是过去几年的所选药物。与经典抗精神病药(如氟哌啶醇、氯丙嗪和硫利达嗪)相比，这些药物有较少的不良反应，如迟发性运动障碍、肌张力障碍、帕金森样症状、抗胆碱能作用和直位性低血压。然而，由于各种原因，非典型抗精神病药物使用中必须更加谨慎。非典型抗精神病药使用可增加2型成年糖尿病和高血脂的风险。最近，食品药品管理局(FDA)发布了使用非典型抗精神病药治疗老年痴呆病人行为紊乱和激越的公共卫生咨询。FDA表明非典型抗精神病药可增加死亡率(多由于心血管事件和肺炎)，例如，已发现非典型抗精神病药可增加AD病人的死亡率。然而，一项芬兰研究表明非典型抗精神病药不能增加老年痴呆病人的死亡率。因此，有关这些药物安全性和有效性的资料附加分析认为是正当的。由于结果不一致，一些临床医师倾向于用小剂量的第一代抗精神病药，也有一些继续使用非典型抗精神病药，并基于初诊情况每月随访代谢指标(如空腹血糖、血脂和体重)，在稳定剂量和维持阶段每8～12周随访一次。

## 四、老年人中乙醇和物质使用

在美国文化中，饮酒是很常见的。饮酒与许多人类经历的场面相联系，如社交和宗教仪式，有时也作为自毁行为的一种有害过渡形式。由于乙醇普遍存在的特性，卫生保健专家对他与其他可能的非法物质滥用的态度不同。对老年人群当考

虑到这些文化问题和态度时，有时会轻易忽视酒精中毒的存在，因为老年人通常不被认为是酗酒者。

1. 老年物质滥用患病率　老年物质滥用领域的研究是一个相对较新的兴趣范围。尽管老年人常节制饮酒，最近的资料表明仍需关注。对社区老年人的研究表明，问题饮酒的患病率约1%～15%。男性趋于饮酒更多并更可能存在问题饮酒。例如，一项门诊病人的研究发现，8.6%的老年精神病人符合酒依赖的标准。当调查终生患病率时，这一数字甚至更高，一项对康复护理机构的短期研究发现，49%的人在他们的一生中有过酒依赖的诊断，18%在前些年有活化症状。一项假设提出老年物质依赖病人在不远的将来可能会增加。目前30—50几岁的人成长于1950—1970年间，正好是物质使用和依赖增加的年代，这一因素可在老年物质滥用中起作用。在这些人中，物质使用可能继续或重来，因为它通常面临着与晚年相关的应激源，包括丧偶、退休和丧失独立性。

2. 诊断和分类　全面的病史在诊断酒依赖中是必需的。所有的病人在开始都必须问及饮酒量和是否每天都喝。反复强调这一信息对他们的医学评估的重要性并且可提供好的治疗通常是很有用的。一个非常有用和流行的有效的医学筛选工具是CAGE问卷。CAGE问卷包含4个字母表示的四部分内容：有没有试图减少饮酒？当被要求戒酒时是否懊恼？有没有为饮酒感到内疚？早上起床时，你是否需要睁开眼就饮酒？CAGE问卷集中于酒依赖的诊断。这个问卷本身不足以评估一个病人，但能提供一个有用的起始点。进一步获得的病史包括与乙醇使用有关的躯体疾病、最近社会应激源和物质依赖的家族史。对乙醇使用的医学后果的评估也可能有用。

当定义饮酒类型时，区别两件事情是很重要的：问题/风险饮酒和酒依赖。对大于等于65岁的个体，每周大于7标准杯或次数大于三次被认为是风险饮酒。标准酒定义为80度(40%)乙醇(如伏特加酒)1.5盎司，葡萄酒4～5盎司或啤酒12盎司。众多不同的酒精器皿和病史的准确性可使精确估计用量有困难。即使没有心理依赖，风险饮酒也应引起关注，因为它可导致急性损害和创伤、长期的躯体及社交并发症。在精神卫生领域，依赖是由DSM-IV-TR定义的一种物质使用障碍，在1年中表现为下面症状中的至少三个：戒断；耐受；花费较多的时间来获得、使用或康复；比预期的用时更长或用量更大；试图控制使用遭到失败；不顾由此引起的心理和(或)躯体问题而继续使用。

3. 治疗措施　在治疗的早期阶段，确定个体是否戒酒有风险和中断饮酒是否危及生命是很重要的。这在临床上可发生在某人寻求风险饮酒或依赖的帮助，或个体无往常酒精供应的紧急医护或公共机构时。戒酒的症状包括震颤、烦乱不安、脉搏加快和血压升高、谵妄和(或)癫痫。戒断的急性症状通常在末次饮酒后72h达到高峰，需要7h的治疗(谵妄存在时更长)。戒断的经过在先前有戒断史或共病躯体疾病的个体常更糟。

老年人更有可能有较长时间的戒断症状，但是没有证据表明仅仅因为年龄大了就可将一个人置于病程更复杂或更长疗程的风险中。适当的戒断管理是治疗中关键的第一步，它包括医学评估和镇定、药物治疗和适当的维生素补充(包括合理补充维生素$B_1$来防止Wernicke-Korsakoff综合征的形成)。Wernicke-Korsakoff综合征是由乙醇相关的维生素$B_1$缺乏引起的脑功能障碍，它可导致记忆受损、幻觉、视力改变和/肌肉协调性丧失。

苯二氮䓬类是选择用来治疗和防止乙醇戒断的药物。它们与乙醇GABA受体的交叉耐受很可能是这一作用的基础。巴比妥类在过去得到有效的应用，但现在由于它们有利的不良反应较少，同时缺乏基于证据的对照研究已被抛弃。当在酒精戒断中选择应用一种苯二氮䓬类药物时，考虑到药物的半衰期和代谢途径是很重要的。在老年人中，只要根据半衰期给予恰当剂量，短效的和较少经过肝代谢的药物更有益。这在防止增加过度镇静机会的多种CNS活性代谢物的积聚方面是很重要的，特别是对有多种躯体共病的病人。氯氮平、地西泮、劳拉西泮和奥沙西泮都是成年人中常用的药物。劳拉西泮和奥沙西泮都在肝中经过葡萄糖酸化为经肾清除的无活性代谢产物，使得它们在肝功能不全而肾功能完好的病人中变为有用的更短效药物。

一旦确定为高危消费或依赖病人，急性期治

疗便开始了。已表明,实施短暂干预是进一步直接治疗有用的途径。这些已在一般成年人群中得到广泛研究,也有两项在老年人群中的研究。干预类型包括简短咨询(10～15min)和电话随访。已证明老年人是好的治疗候选者,特别是当提供与年龄相适应的关怀时。随机治疗结果的资料有限。在最近的一项研究中,大于50岁的1652名病人加入康复中心接受酒依赖治疗。该中心使用迎合老年人的设计程序进行治疗,发现出院后戒酒率与中年人相似。

4. *临床方法和管理* 当处理有乙醇或其他物质障碍的病人时,头脑中保持求实精神是很重要的。已证明,激发式访谈比医学中常用的更对立的方法在减少使用方面更加有效。激发式访谈本身是一个特殊的治疗方法,但是它的原理与技术可在任何环境下用于简短交互作用。它强调移情倾听并鼓励,使得行为改变的病人占主导,而不是简单地给病人提供指令。这一始于改变的谈话过程(指"改变谈话")在使得病人开始改变他们的行为方面可能有效。用患者是否觉得酗酒是一个问题来开始互动是很有帮助的,假如这样觉得的话,他们对做出改变会很有信心。这可帮助识别改变的早期障碍。其他技术包括探究改变和不改变的利弊、给病人一些资料(如试验室结果和风险饮酒的标准)、改正错误的观念。这并不意味着人们应该对关注的表达趋于模糊或表面化,而仅仅是采用一种可导致明显不同结果的方法。这些技术也可用于其他情况,包括戒烟和用药依从性。

治疗药物成瘾是一个新兴领域。多年来,唯一可用的药物是双硫仑。由于它潜在的不良反应,在老年人中很少应用。近来,纳曲酮被FDA批准用来治疗酒依赖。研究主要集中于成年人,但是一项关于50－70岁退伍军人的研究表现出相似的结果,对再度酗酒有改善。最近批准的治疗戒酒的药物是阿坎酸,但至今没有在老年人中的研究。

心理健康共病物质依赖是常见的。老年酗酒者通常共病抑郁,自杀的风险可能更大。也有乙醇滥用或依赖在认知受损病人中比例更高的证明。思考何时心理健康得到保证也是很重要的。

5. *其他成瘾物质和治疗* 除了乙醇和尼古丁,其他成瘾物质在老年人中的滥用主要是阿片类镇痛药和苯二氮䓬类处方药。然而,也发现老年人滥用非法物质,包括大麻、可卡因、苯丙胺类和其他兴奋剂。此外,由于存在老年人不滥用非法物质的错觉,因此缺乏这一领域的资料。

老年人误用处方药的问题越来越多,估计到2020年,处方药的非医学使用将增加至270万。目前,1/4老年人使用药物存在滥用可能。与老年人药物应用有关的因素有女性、社会隔离、既往史和暴露于成瘾物质。有复杂病史或依赖病史的病人形成苯二氮䓬类依赖的风险更高,这可能随年龄而增加。并不是应用苯二氮䓬类的所有病人都会形成心理依赖,但有关于随着年龄的增长耐受性增加的资料,他们很有可能对其形成生理依赖(例如药物突然中断时的戒断风险)。在药物应用的知情同意中记住讨论滥用、依赖和戒断的问题是很重要的。

## 五、老年人的病态人格

随着国际社会研究人格障碍及人格障碍杂志的到来,人们对病态人格的兴趣和研究已经增加。人格障碍(PDs)被心理多样性理论和解释统治。然而,随着理论和实践的变化,PDs已从另一个角度来说明和理解。例如,对双生子的生物学研究表明40%～60%的人格变异是遗传的。

大多数PD研究集中于幼年到成年期的年轻个体,很少在老年人中调查。一些原因妨碍了在老年人中进行PDs的彻底研究,包括诊断措施专家见的不一致、DSM-IV-TR疾病分类学的问题和难于获得老年人的全面精神病史。后者是主要问题,因PDs建立在终生行为模式之上。然而,评估老年人的PDs能够帮助形成恰当治疗和增加年龄相关人格改变的知识。

1. *人格障碍分类* 根据DSM-IV-TR,PDs在相似的基础上分为三组。A组,奇特/怪癖类,包括偏执狂、类精神分裂症和分裂型;B组,戏剧性/多变类,包括反社会型、表演型、边缘型和自恋型PDs;C组,焦虑/抑制类,包括回避、依赖和强迫型PDs。由于其有效性不够、满足多重PDs标准以及有限的诊断实用性,这一分类受到批判。

用轴Ⅱ诊断来诊断老年病人可能很困难,因为共病躯体和精神诊断、神经认知受损和社会心理改变。没有监测人格形成和改变的基础的准确

的纵向病史，很难做出可靠的PD诊断，因为关于人格信息、适应、固执和相关受损的史料有限。

2. 患病率　发现PDs在老年人中的患病率依住院情况不同而有所不同。社区居民患病率为2.8%～13%，老年门诊病人为5%～33%，老年住院病人为7%～61.5%。一包含1980－1997年间16项研究的Meta分析发现，≥50岁的人中所有PDs的总体患病率为20%。

老年病人PDs倾向于分为A组(分裂症)和C组(如强迫型)，B组非常少见(如表演型)。随着年龄的增长，B组障碍倾向于消失，而A组和C组则保持稳定或有增加。例如，在一项用自我报告人格核查表评估5个年龄组PDs的实验研究中，≥50岁的病人分裂型较多，而较年轻组群强迫型较多。

大多数诊断为PDs的老年病人有情感障碍，但必须注意不应该在轴Ⅰ障碍中诊断，如严重抑郁障碍或双相情感障碍。

3. 年龄相关人格改变　人格从婴儿期到成年人期形成，然后整个成年期保持稳定，依不同特质和情绪状态波动。不论在何种状态下，人格特点被认为是人类行为恒定的、可靠的决定因素。状态特性是那些基于如情绪或环境等状态改变而变化的行为(如过表达或少表达)。随着老化，由于环境、人际关系、社会、功能或躯体变化，人格特点可能会有不同表现。至于五大类人格特点(神经质、外向、开放、可亲和谨慎)，老年人倾向于表现出可亲和谨慎增加，而神经质和开放减少。已发现老年人较少冲动和冒险，而较多抑制。然而，由于潜在的遗传组分，早期人格特点倾向于高的稳定性，有适应和保护特性的变异。然而，人格改变也可能是病症的前奏。例如，有证据支持人格显著改变可能是某一器官病变的指征或结果，如额颞叶痴呆或动脉瘤。

4. 治疗策略　对老年病人病态人格尚无基于证据的治疗。老年病人PDs的治疗可能涉及生物心理社会的联合治疗。由于PDs可能在有情感障碍的老年病人更常见，为了帮助减轻伴随的PD，应首要治疗心境障碍。然而，一般而言，由于推荐治疗方案的不依从以及可能的治疗抵抗，PDs病人可能难于治疗。但是，基于相关的功能、社会和总体受损，治疗策略可能包括支持性心理治疗、精神药物管理和集中于日常生活能力的提高。这些治疗方法可能会反过来减轻PD及其共病的心境障碍，提高老年病人的生活质量和功能。

## 参考文献


[1] Abrams RC, Horowitz SV. Personality disorders after age 50: a meta-analytic review of the literature. In: Rosowsky E, Abrams RC, Zweig RA, eds. Personality Disorders in Older Adults. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 1999:55-68.

[2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association:2000.

[3] American Psychiatric Association. Practice guidelines for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. Am J Psychiatry. 2003;160(suppl 11):1-60.

[4] Bouchard TJ, Loehlin JC. Genes, evolution, and personality. Behav Genet.2001;31:243-273.

[5] Brown GK, Bruce ML, Pearson JL. High-risk management guidelines for elderly suicidal patients in primary care settings. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:593-601.

[6] Flint AJ. Management of anxiety in late life. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1998;11:4.

[7] Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med. 2003;348:1786-1795.

[8] Lautenschlager NT, Forstl H. Personality change in old age. Curr Opin Psychiatry.2007;20:62-66.

[9] Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. Nat Rev Neurosci. 2003;4:819-828.

[10] Oslin DW, Slaymaker VJ, Blow FC, et al. Treatment outcomes for alcohol dependence among mlddle-aged and older adults. Addict Behav. 2005;30:1431-1436.

[11] Owens GP, Baker DG, Kasckow J, et al. Review of assessment and treatment of PTSD among elderly

American armed force veterans. Int J Geriatr Psychiatry.2005;20:1118-1130.

[12] Saitz R. Unhealthy alcohol use. N Engl J Med. 2005;352:596-607.

[13] Simoni-Wastila L, Yang HK. Psychoactive drug abuse in older adults. Am J Geriatr Pharmacother. 2006;4:380-394.

[14] Smalbrugge M, Pot AM, Jongenelis L, et al. The impact of depression and anxiety on well being, disability and use of health care services in nursing home patients. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21:325-332.

[15] Van Alphen SPJ. The relevance of a geriatric subclassification of personality disorders in the DSM-V. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21:109-205.

[16] Young RC. Evidenced-based pharmacological treatment of geriatric bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. 2005;28:837-869.

# 第 73 章　痴呆激越的处理

原著　Marcella Pascualy, Eric Petrie, Lucy Y. Wang, Suzanne B. Murray, Elaine Peskind

译者　苏　宁

审校　肖世富

哈兹德老年医学

## 一、前　言

痴呆影响了至少10%的60岁以上的老年人和超过1/3的80岁以上老年人。据估计，到2030年将有约1400万美国人患阿尔茨海默病(AD)，AD是最常见的痴呆类型并且是导致老年人家庭护理的主要原因。

痴呆病人常会出现精神行为症状。据估计，有61%～92%的AD病人在疾病过程中将出现破坏性的激越行为。激越以过分的语言和动作行为为特征，这提示了病人是痛苦的。破坏性的激越行为包括打、咬、放声大笑、持续要求被注意、重复语言、语言恐吓、强迫性动作如踱步。在20%～30%的病例中，激越与精神症状如幻觉和妄想并存。

激越对病人和照料者的生活质量都有不好的影响。大于70%的照料者认为，对破坏性激越行为的管理是护理过程中最具挑战性的方面。它跟睡眠障碍都是住院治疗急需解决的问题。在护理机构，激越的管理需要更高的病人与照顾者比例，进一步增加了这一疾病的公共卫生负担，估计现在每年要花费1000亿美元。

## 二、病理生理学

AD病人精神行为症状的病理生理改变可能跟AD病人大脑功能和大量神经递质的改变有关。用氟脱氧葡萄糖-正电子发射式计算机断层成像研究AD病人图像，发现前额叶皮质低代谢率与妄想有关。单光子发射式计算机断层成像研究发现，伴有攻击行为的AD病人前内侧颞叶区域功能异常。

大量神经递质系统的改变可能跟AD病人激越行为的病理生理改变有关。他们存在基底前脑基底核胆碱能神经元的严重缺失和胆碱乙酰转移酶减少(乙酰胆碱合成酶对应的胆碱功能缺损)。有关乙酰胆碱酯酶抑制药(AChEIs；抑制乙酰胆碱酶的分解，改善乙酰胆碱的缺损)的大量临床试验表明，轻到中度AD病人紧急行为问题发生率降低，中到重度AD病人这些行为也减少。这些研究结果表明“抗胆碱能谵妄”亚综合征可能跟AD病人的精神行为症状有关。不过，具有严重破坏性激越行为的患者被排除在AChEIs试验之外。AChEIs在治疗破坏性激越行为中的作用有待进一步验证。

背侧中缝核5-羟色胺能神经元的缺失缺损状态可能与抑郁症状、易激惹和焦虑有关。黑质多巴胺能神经元的缺失变化较大，没有证据表明AD病人多巴胺功能缺失。

尽管AD病人去甲肾上腺素能神经元的起源核蓝斑存在严重神经元缺失，但中枢神经系统去甲肾上腺素功能却增加。在AD的晚期阶段(破坏性激越很常见)，与年龄相匹配的正常对照相比脑脊液去甲肾上腺素(NE)浓度增高。应用alpha-2拮抗药育亨宾后(提高中枢神经系统去甲肾上腺素的释出)，居住在社区的以前没有激越和其他行为问题的轻中度AD病人迅速地出现破坏性激越。尸解AD病人的脑组织证明残存的蓝斑神经元中酪氨酸羟化酶(NE合成的限速酶)和突触后alpha-1受体都上调。突触后beta-肾上腺素能受体上调可能与行为相关的去甲肾上腺素能反应增加也有关。

## 三、激越病人的评估(表73-1)

表73-1 激越病人的评估

| 明确定义和记录问题 |
|---|
| ↓ |
| 评价对照料者的影响 |
| ↓ |
| 完成医学检查:排除谵妄 |
| ↓ |
| 排除原发性精神疾病 |

1. 明确定义和记录问题　破坏性激越是AD病人中后期出现的现象。生命后期中任何医学症状都要仔细分析,为了解释病因和采取有效的干预措施,首先要定义和量化具体的行为问题。清楚地描述和记录破坏性行为的本质和频率是很重要的,这样才能建立基线记录。这为观察以后的干预措施是否有益提供参考。详细地描述异常行为发生的频率需要询问若干照料者,收集准确评估问题的信息。尤其要询问病人是否有攻击照料者的行为。照料者经常不好意思提供有关激越行为的准确病史,因为他们感觉他们忍受的比他们应该忍受的要多。他们也经常对病人感到不好意思。询问照料者是否感到有被伤害的危险。询问受试者时,需要分辨引起意外或攻击行为的事情或情况,例如打乱病人的日常生活习惯、独自一人被留下或处于新的和不熟悉的环境中。明确激越病人是否存在精神病性症状是很重要的,如听/视幻觉或妄想性行为,这些都可导致行为紊乱。情感和焦虑障碍在鉴别诊断时也应该考虑到。病人睡眠模式的调查对明确睡眠障碍不是引起白天或晚上激越的原因是有益的(如由不适当治疗造成的疼痛、不良的睡眠卫生或睡眠呼吸暂停引起)。不能控制或不能充分控制疼痛常是引起激越的原因。潜在的疾病(如泌尿系统感染、肺部感染、缺氧和电解质紊乱)也可能是引起AD病人迅速出现破坏性激越的原因。

下面是评估激越病人时询问照料者的问题列表。

(1)你能告诉我当病人变得激越时会发生什么吗?

(2)病人有过攻击吗?你害怕自己或病人受伤吗?

(3)这种行为出现的频率是多少?一天或一周会发生多少次激越行为?

(4)发作周期是多长?

(5)在激越行为发生之前发生了什么?你能把行为紊乱和某种特殊的活动联系起来吗?如洗澡、穿衣服、吃饭或配药。是否只有特定的人接近病人的时候才会发生?是否只在白天或晚上的特定时间发生?

(6)病人是否对你表现出悲伤或焦虑?当出现激越行为时病人是否看起来有精神症状如幻觉或妄想?

(7)你是怎么处理这种行为的?病人对你的干预措施有什么反应?

2. 评价对照料者的影响　评估病人的行为对照料者的影响尤其重要。当把照顾痴呆病人的身体、情感和经济上的需求结合起来时,激越行为本身可能看起来是令人苦恼的或频繁的,可以压垮照料者,这时照料者变成需要照顾和支持的人。照料者经常也是老年人,很脆弱。照料者经常忽视了他们自己身体和情感的健康。仔细倾听照料者很有用,因为可以帮助鉴别一些问题,同时有人理解照料者的问题对照料者本人也是一种支持。这样可以建立治疗支持联盟关系,也可以提高照料者对以后治疗的依从性。

应该考虑可以降低照料负担的措施,这些措施包括让病人参加成年人日间照顾中心或招募家庭成员参与照顾,这样可以让照料者拥有自己的时间,暂时得到休息。照料者应该得到阿尔茨海默病治疗协会的指导,阿尔茨海默病治疗协会可以提供关于社区资源、看护设备、照料者支持小组的支持服务和信息。这些措施很有用,因为可以减低照料者的负担、避免或推迟入院治疗。照料者感觉他们自己"背负重担",趋向于认为自己健康状况比较差,报告自己与病人的互动较少,描述病人有大量的激越行为。对照料者进行个体心理治疗的介绍可能是明智和有益的。如果涉及或有证据表明存在忽视或虐待,要确保进行进一步调查,可能需要转到成年人保护机构。

3. 完成医学检查:排除谵妄　谵妄是引起痴呆病人激越的常见原因,因为他们年龄比较大并且大脑有潜在的病理改变。记住谵妄的体征和症

状非常重要，认知功能的急性改变和(或)激越行为的急剧发生或增多可能是潜在躯体疾病的唯一信号。因此，当评估发生激越的痴呆病人时应高度怀疑谵妄和潜在的躯体疾病。

谵妄的基本特点是注意和意识水平在较短的时间内呈波动性改变。谵妄的病因是多方面的，一般引起谵妄的原因包括系统性躯体疾病、电解质紊乱、药物或物质中毒或戒断症状。

痴呆病人诊断谵妄尤其困难，因为这两种疾病有许多共同点，包括认知损害如记忆减退、语言缺损、定向障碍、知觉异常(包括幻觉)和激越。需要警惕躯体健康的老年痴呆病人没有意识水平的紊乱，他们认知损害发展隐袭，进展缓慢。相反，谵妄病人意识水平波动较大、认知损害发展迅速。例如，AD 病人平均每年 MMSE 分数要降低 3 分。如果一个 AD 病人表现出认知功能的急剧恶化和(或)MMSE 分数的大幅下降，对此一定要做出解释，鉴别诊断时要考虑谵妄。

以下几点对评估护理院或住院病人是否存在谵妄非常有价值。仔细阅读护理人员的护理记录，是否有突出病人意识水平的改变。给药清单需要系统检查，近期药物改变需要注意，药物剂量对老年人是否合适，药物有无相互作用，识别抗胆碱能药物的不良反应。常用于谵妄的抗胆碱能药物见表 73-9。需要确定药物是必须或需要应用的，应用的频率应该是怎样，特别是精神活性药物如镇静催眠药、抗精神病药和镇痛药。

评估病人是否存在谵妄也需要进行体格检查、神经系统的检查和实验室检查来排除躯体疾病如感染、充血性心力衰竭、电解质紊乱或内分泌疾病。仔细的检查可能发现尿路感染或隐性的癌症，这些疾病也可导致谵妄和激越。一旦这些潜在的原因得到证实，病人的精神状态和行为就需要重新评定。应该考虑给住院病人短期低剂量应用氟哌啶醇，或给门诊病人口服非典型抗精神病药来控制谵妄状态下出现的严重激越。尽管近期的研究表明持续性的谵妄较常见，治疗好转需要数周甚至数月的时间，但是识别是很重要的。

4. 排除原发性精神疾病　有过一种或多种原发性精神疾病(如精神分裂症、双相情感障碍、严重抑郁障碍或惊恐障碍)的病人出现病情反复或加重，可以解释当前出现的精神病性症状、情感症状或焦虑症状。当前患痴呆的病人可能出现这些非典型的症状。老年人患双相情感障碍是非常罕见的，首先出现躁狂或轻躁狂应该提示双相情感障碍以外的疾病，如谵妄或部分复杂性癫痫发作。应该制定适当的药物治疗方案，从老年人适宜的剂量开始缓慢滴定，密切注意药物不良反应和潜在的认知损害。

5. 抑郁　虽然 AD 病人患重度抑郁的流行病学研究结果差别很大，但是抑郁的症状和体征普遍存在是明确的。抑郁会增加患痴呆的风险，但是它是否是真正的危险因素或是初发痴呆的前驱症状还不明确。抑郁会进一步加重认知功能损害，引起痴呆病人认知过度损害。这会使痴呆病人处理和判断问题更加困难。在严重抑郁时，病人可能出现精神病性症状和精神运动改变，可能被误认为痴呆加重或谵妄。虽然如此，从我们护理 AD 病人的临床经验来看，这种情况很少发生。情感淡漠和语言功能损害使痴呆病人抑郁的诊断变得复杂。情感淡漠是 AD 病人最常出现的早期行为改变，影响对痴呆和抑郁的鉴别。在痴呆的中晚期，病人常有语言功能损害，限制了他们提供有关心情的信息。痴呆病人抑郁的最好指标是持续的悲伤心境、流泪、抑郁表情。自主神经系统体征如睡眠、精力和食欲紊乱并不可靠。抑郁病史可能对鉴别病人复发风险是否增加有用。对鉴别困难的病例应用抗抑郁药试验是合理的，但对轻度抑郁的痴呆病人不合适。

6. 焦虑障碍　焦虑障碍在老年人中较常见，并且常与激越伴随。老年人焦虑障碍的发生率较高，为 15%～20%，并且不易被识别。最常见的焦虑障碍包括恐惧症、广泛性焦虑障碍和惊恐障碍。创伤后应激障碍可能也跟痴呆病人焦虑和激越的加重和形成有关。创伤性记忆和再体验(“闪回”)可能变得更加频繁和激烈，由于认知损害使痴呆病人分辨当前事件变得困难(例如定向障碍、短期记忆丧失、执行功能损害和意识模糊)，长期记忆通常是完整的，可保持到痴呆晚期。因为这个原因，询问创伤暴露的病史对判断痴呆病人的激越症状是有帮助的。老年痴呆病人与焦虑相关的其他异常包括抑郁障碍和帕金森病。由于老年人发生焦虑障碍的比率较高，因此在痴呆伴激越的病人中临床医师应该积极考虑这些诊断。

7. 精神病性症状 精神病性症状在AD病人中的发生率约为20%～30%，并且经常导致破坏性激越行为的发生。AD病人中妄想比幻觉更常见；幻觉（尤其是视幻觉）在路易体病的病人中更常见。AD病人的妄想常建立在认知基础上。记忆损害可能导致找不到东西形成被窃妄想。失认症（不能认识或鉴别物体或人，尽管感觉功能正常）可能导致大量的错认症状：认为有人被莫名其妙地改变了，认为有人被骗子顶替了（替身综合征），或者认为病人住的房子不是他的家。较以上症状少见的是病人形成一种配偶对他不忠的妄想或自己被下毒了。这些妄想会对病人和照料者都增加苦恼。视幻觉比听幻觉常见，而且常在中重度AD出现。在一些病例中，幻觉的出现不引人注目，不给病人带来苦恼，所以给予药物干预不合适。痴呆早期出现视幻觉提示路易体病变。幻觉的出现与认知损害加重、住院治疗和死亡率有关。系统化的妄想、夸大妄想、虚无妄想或怪异妄想不常见，临床医师应该警惕其他精神疾病的产生和复发，如晚期精神分裂症、妄想症或伴有精神病症状的重度抑郁。

## 四、激越的处理(表73-2、表73-3)

1. 鉴别目标症状 药物干预某些特定的行为比其他措施效果要好。一般而言，听幻觉、妄想、易激惹、对护理不合作、身体攻击行为、强迫性动作如踱步，药物干预效果较好。重复性的，无侵略性的行为如无目的地漫游、重复言语、贮藏物品等效果较差。分散注意、改变病人的居住环境或改变照料者与病人交流的方式对一些行为可能更有效。需要给喜欢漫游的病人提供一个安全的环境。

表73-2 激越病人的处理

| 明确目标症状 |
|---|
| ↓ |
| 设定现实目标 |
| ↓ |
| 非药物干预 |
| ↓ |
| 药物干预 |
| ↓ |
| 再评价是否需要继续干预 |

表73-3 重度精神病性症状的处理

| 突出的神经精神症状 | 考虑 |
|---|---|
| 精神病性症状 | 抗精神病药（氟哌啶醇、利培酮、奥氮平、喹硫平） |
| 危险的攻击行为 | 肾上腺素拮抗药<br>抗精神病药<br>短效苯二氮䓬类药物（只短期应用以免发生意外） |
| 轻躁狂症状 | 丙戊酸<br>卡马西平 |
| 突出的心境或焦虑症状或易激惹 | 选择性5-羟色胺再摄取抑制药 |

2. 设定现实目标 记住治疗破坏性激越主要是为了减轻病人的痛苦。然而就临床医师和照料者而言，现实目标是必需的，尤其是关于干预目标行为的可能反应。应该定期明确治疗目的，降低激越行为发生的频率和严重度。完全治愈破坏性行为很难做到，要想完全治愈是不现实的。优先的治疗目标是显著改善，这样可以提高病人和照料者的生活质量，而且对于居家护理的病人能够减少住院治疗。

3. 治疗措施

(1)非药物干预：如果可能，首先进行非药物处理非常重要，这样可以使老年人服用精神药物的不良反应减少到最小并且优化正面效果。非药物干预强调了有关激越形成的潜在的社会心理和（或）环境原因。关于社会心理对与痴呆相关的行为紊乱的病因学有三种主要的理论："未满足"社会心理需要模型，压力阈值下降模型，行为/学习模型。"未满足需要"模型强调引起不合适行为的潜在需要的识别和解决，这些可能包括感觉剥夺、厌烦情绪、孤独、疼痛和排泄需要。一般干预包括适当的感觉刺激、充足的光线、提供助感器（例如眼镜和助听器）、安全的环境、社会互动、疼痛控制、及时如厕。

压力阈值下降模型是建立在假设患者受损的认知功能限制了他们处理和应付环境刺激的能力（例如声音、光线和动作）上面，受到外来刺激时痴呆病人有较低的阈值，病人感到无法抵抗，以破坏性激越的症状表现出来。关于这种模型主要的干预措施是降低环境刺激的水平，由此来降低病人激越的水平。

行为/学习模型假设动作与强化之间的联系。在这种模型中，破坏性激越行为通过照料者的强化而习得，当问题行为发生时照料者给予了过度的关注。应该鼓励照料者注意良性行为给予正面情感反应，对不好的问题行为尝试不予理会，以此来增加良性行为，消除问题行为。

这些理论并不相互排斥，取决于特定行为和环境，有时可以同时应用。对照料者进行痴呆神经精神行为症状的特点的教育，解释痴呆病人常出现的一些症状是有益的，如重复、漫游、遗忘、因为记忆损害和推理能力受损指责他人偷东西。这些可以预防照料者把这些行为认为是故意的，可以使照料者易于忍受这些挑战性行为而避免使用药物干预。

使用非药物干预时，首先要对目前的干预进行评价，支持有效的干预措施，放弃无效的或加重问题行为的干预措施。如上述，识别使激越发生或恶化的环境很有价值。如果日常生活被打乱、环境太刺激、有陌生人或不认识的亲戚或认为某人要伤害别人，这些情况很容易使痴呆病人变得激越。避免或减少这些情况经常是最好的干预措施。认知损害的病人当别人试图帮助他们进行日常生活（尤其是洗澡、穿衣服、上厕所）时也容易变得激越，所以让病人独立进行这些活动也很重要，例如，以人为本的淋浴（关注患者居住舒适度和选择权的干预）和毛巾洗浴（床上袋浴法）这些方法可减少激越、攻击行为。给穿衣服有困难但保持一些能力的病人穿“维可牢”搭链的衣服和鞋子比带有纽扣、拉链或鞋带的衣服和鞋子要好。使用易于抓握的器具、把食物切成一口大小的食物块可以使病人能够自己吃饭。有些病人吃药的时候会变得激越，把药物碾碎用果汁冲淡或许会避免激越。给吞咽困难的病人服用液体状态的药物。运动锻炼、芳香疗法、宠物疗法和音乐疗法也是减少激越的有效干预措施。鉴于治疗激越的有效率低，重要的是应尽可能给予有创造性和个体化的干预措施。

因为痴呆病人会逐渐变得失语，应该应用简单易懂的语言和视觉提示改善交流，减轻挫败感。照料者应该记住从正面接近痴呆病人，避免吓到他们，要保持至少一臂的距离避免被伤害。当弯腰与坐在轮椅上的病人说话时也应该小心避免被击中或踢到。制定合理的日程，消除不必要的刺激和新奇事物，尽可能保持病人的功能，小心地接近病人，这些措施都可以减少激越。

漫游和走失、护理受伤和死亡的风险是照料者极度关心的问题，病人经常为这些问题而入院治疗。尽管无人照顾的病人走失的风险较大，但一些病人是在照料者不在或住在专业护理机构时走失的。因此要使照料者意识到所有的痴呆病人都有走失的风险，即使病人以前从未走失过。在门上面做标记可以帮助病人定向，使用安全警报和保安锁可以减少病人走失的可能，持续的监护是最好的预防措施。为了方便找到走失的痴呆病人，阿尔茨海默病协会推行了全国范围内的“安全返回”项目，给病人提供识别腕带、项圈或衣服标签，并且给走失病人提供 24 小时定位服务。

（2）药物干预：如果排除了躯体疾病引起的激越并且非药物干预无效，这时就要考虑用精神药物治疗。不幸的是，还没有非常有效的药物。很多时候，给病人找到适当和有效的药物前需要试用一段时间，甚至会出错。

以前，护理院过度处方精神药物，在不确定疗效的情况下就放弃应用。在技术熟练的护理院，抗精神病药是第三大经常应用的药物。精神药物和镇静药在护理院的应用受预算法案规范（Omnibus Budget Reconciliation Act，OBRA-1987）。OBRA 建立了在护理院应用精神活性药物的指南。OBRA 规定只允许给有精神病性症状或有危险症状的痴呆病人应用抗精神病药，催眠药只能连续应用 7d。长期应用药物应该定期评估，避免联合用药。

（3）抗精神病药：抗精神病药传统上是治疗痴呆病人激越的主要药物。直到最近，传统或典型抗精神病药还被广泛应用。但是，非典型抗精神病药最近应用较多，因为非典型抗精神病药不良反应较少，耐受性较好，自从上市以来，它们的应用显著增多。抗精神病药用于痴呆激越的处理是“超适应证使用”（off label），美国食品药品管理局（FDA）没有批准用于痴呆病人的行为症状。

（4）疗效：包括 12 项临床随机对照试验（RCTs）的 2 个荟萃分析和另外两项评价传统抗精神病药的 RCTs 研究表明，传统抗精神病药有中度的效果和严重的不良反应，氟哌啶醇治疗攻

击有些效果。对6项RCTs研究分析非典型抗精神病药，作者得出结论，最有证据表明利培酮和奥氮平有所谓的中度效果。在Cochrane荟萃分析的9项研究中，作者发现利培酮和奥氮平能显著改善攻击行为，利培酮能显著改善精神病性症状。在社区进行的一项多中心非典型抗精神病药治疗AD病人激越和精神症状的抗精神病药治疗试验中，招募了421名患者。结果表明，非典型抗精神病药与安慰剂相比并没有明显的效果（服用奥氮平的改善率为32%，喹硫平26%，利培酮29%，安慰剂21%）。另外，不良反应抵消了中度的改善效果。这些结论的局限性是这项试验用来研究非典型抗精神病药治疗社区AD病人的效果。不能确定这些结论是否也适用于护理院中痴呆和行为症状更严重的病人。

（5）抗精神病药与死亡风险：在2005年4月，FDA完成了17项安慰剂对照研究荟萃分析，发现应用阿立哌唑、奥氮平、喹硫平或利培酮治疗的老年痴呆病人的死亡率是安慰剂治疗的1.6～1.7倍，死亡主要是由心血管病或感染造成的。FDA报道，在公共健康咨询中提出了“黑框”警告，应用第二代（非典型）抗精神病药治疗老年痴呆病人的行为问题时会增加死亡风险。虽然FDA的发现被一项独立的荟萃证实，4项观察性研究并没能重复这一结论。总之，非典型抗精神病药、典型抗精神病药都能小幅度地增加死亡风险。

（6）脑血管不良反应和抗精神病药：有关使用典型和非典型抗精神病药增加脑血管病的风险（主要有卒中、短暂脑缺血发作、意识丧失或晕厥）的证据仍有争议。最初发现存在联系的是一项含11项RCTs研究的荟萃分析，分析了护理院中的痴呆病人进行的有关利培酮和奥氮平的临床试验，由能够拿到未发表数据的人完成的。大量有血管和混合性痴呆的受试者参加利培酮和奥氮平的比较研究，表明利培酮组脑血管不良事件发生率有所增加。当单独验证严重的脑血管事件如卒中时，利培酮治疗的风险并不比安慰剂高。其他大量的观察性健康数据研究（observational administrative health database studies）不能证明用利培酮或奥氮平治疗会增加卒中风险。总之，荟萃RCTs研究提示，使用利培酮和奥氮平会导致脑血管不良事件的发生，还需要进一步的研究来证实这些结论。

（7）抗精神病药与路易体痴呆的病人的死亡率：路易体痴呆应用典型和非典型抗精神病药容易产生更频繁和严重的锥体外系不良反应。在目前诊断路易体痴呆的标准中，“精神安定药”敏感是一个“提示性”特点，存在一个或更多核心特点（例如痴呆、帕金森运动体征、视幻觉、注意波动、警觉），提示诊断很可能的路易体痴呆。一些研究表明，路易体痴呆病人对精神安定药敏感，与死亡率增加有关。因此，如果可能的话应该避免给路易体痴呆病人应用抗精神病药。如果需要的话，优先选择喹硫平，因为它较少引起锥体外系症状，同时应该应用最小有效剂量。

总之，抗精神病药有中度效果和严重的不良反应，应该只在非药物干预失败和其他药物无效之后再应用。

（8）抗精神病药的其他不良反应：老年病人应用抗精神病药容易产生麻烦的不良反应，包括锥体外系症状、过度镇静、迟发性运动障碍和代谢综合征。抗胆碱能效应如口干、便秘和排尿困难使照顾老年痴呆病人变得复杂。中枢抗胆碱能效应可以加重记忆损害和其他认知功能，并能诱发谵妄。过度镇静和帕金森综合征增加跌倒的风险，造成骨折和头部受伤。临床医师应该警惕抗精神病药诱发的静坐不能。静坐不能是一种不舒服的走来走去的冲动，能够增加踱步和其他激越行为的发生。低效价抗精神病药如氯丙嗪和硫利达嗪能够增加直立性低血压和心脏毒性的风险，应该避免使用。

总之，抗精神病药有中度的正面效果，能够增加死亡风险。抗精神病药应该用于存在严重精神病性症状的病人和（或）存在可能给病人自己或他人带来伤害的攻击行为的病人。尽管如此，合理应用抗精神病药可以降低病人的痛苦，减少潜在的危险行为。如果药物治疗确实需要，推荐使用低剂量的非典型抗精神病药。一般的规则是低剂量开始缓慢增加，加到症状改善的需要剂量或出现不良反应（表73-7）。对于路易体痴呆和帕金森病人，推荐使用喹硫平，因为锥体外系不良反应发生率较小。应该明确告诉病人和家属抗精神病药治疗的风险，包括死亡率增加和文献详细记录的这些争论。如果病人疗效较好，应用一段时间

后应该尝试减药或停药。

(9)抗抑郁药：最近关于抗抑郁药的5个RCTs研究的综述显示，抗抑郁药(舍曲林、氟西汀、西酞普兰和曲唑酮)治疗激越没有效果，只有一项研究发现应用西酞普兰治疗的病人总行为分数有改善。这些研究没有把精神症状和攻击行为分开，所以不能明确西酞普兰单独对精神病性症状有没有效果。

因为不良反应相对温和，选择性5-羟色胺回吸收阻滞药(SSRIs)被用来治疗痴呆病人的抑郁和焦虑症状(表73-4)。一项有关AD病人的研究发现舍曲林减少抑郁症状比安慰剂有效。其他新型抗抑郁药如文拉法辛、米氮平、安非他酮等用于痴呆病人的研究较少(表73-5、表73-6)。两个关于西酞普兰的多中心试验证明治疗AD病人的抑郁症状有效且不良反应轻微。

选择给老年病人应用SSRIs时，了解它们的药理特性很重要。对老年病人来说，SSRI类通常的不良反应，尤其是恶心、腹泻和食欲减退，会引起一些问题，因为主观的感觉不舒服以及体重减轻引起的潜在有害作用常使病人变得更虚弱。老年人对氟西汀的耐受性较差，即使是小剂量，因为它有显著的激活作用，并且它的半衰期较长，剂量调整复杂。帕罗西汀与其他SSRIs类相比有较强的抗胆碱能不良反应。舍曲林半衰期相对较短。SSRIs类显著影响肝微粒体酶系统，要小心注意药物之间的相互作用。西酞普兰这种作用最小，优先用于与治疗躯体疾病的多种药物合并。但是，要考虑到SSRIs类也有较高的蛋白结合率，可能竞争性地抑制蛋白结合改变其他药物的药效。

曲唑酮为5-羟色胺类抗抑郁药，能显著阻断alpha-1活性，具有镇静的特点，被临床医师用于控制激越和睡眠障碍。但是，它的alpha-肾上腺素能阻断作用能够引起直立性低血压和阴茎异常勃起。一项有关曲唑酮治疗痴呆激越的RCT研究发现它与安慰剂相比并没有明显的效果。因为三环类抗抑郁药(如去甲替林和地昔帕明)有显著的抗胆碱能不良反应，可能引起直立性低血压和心律失常，所以不主张用于老年人。由于这个原因，应用抗癫痫药治疗老年人神经源性疼痛比三环类抗抑郁药好。

**表73-4　选择性5-羟色胺再摄取抑制剂在老年人中的使用剂量**

| 药物 | 起始剂量(mg) | 范围(mg) |
|---|---|---|
| 西酞普兰(喜普妙®) | 10 | 10～40 |
| 依他普仑(来士普®) | 5 | 5～20 |
| 氟西汀(百忧解®) | 5 | 5～60 |
| 帕罗西汀(Paxil®) | 10 | 10～40 |
| 舍曲林(左洛复®) | 12.5～25 | 25～100 |

应该对每个病人仔细评估相应的调整剂量

**表73-5　5-羟色胺和去甲肾上腺素摄取抑制药(SNRI)和米氮平在老年人中的使用剂量**

| 药物 | 起始剂量 | 范围 |
|---|---|---|
| 文拉法辛(SNRI)(郁复伸®) | 18.75～37.5mg 每天早晨或一天两次 | 75～150mg 一天两次 |
| 文拉法辛缓释剂(SNRI)(郁复伸XR®) | 37.5mg 每天早晨或一天两次 | 75～100mg 一天两次 |
| 度洛西汀(SNRI)(欣百达®) | 10～20mg 每天早晨或一天两次 | 20～60mg 每天一到两次 |
| 米氮平(瑞美隆®) | 7.5～15mg 每天早晨、晚上 | 15～60mg 每天晚上 |

应该对每个病人仔细评估相应的调整剂量

**表73-6　非典型抗精神病药在老年人中的使用剂量**

| 药物 | 起始剂量 | 范围(mg) |
|---|---|---|
| 安非他酮(立即释放)(乐孚亭®) | 每天早晨75～100mg 或一天两次 | 150～450 |
| 安非他酮(XL)(乐孚亭XL®) | 每天早晨100～150mg 或一天两次 | 150～450 |
| 曲唑酮* | 每天早晨12.5～25mg | 50～200 |

应该对每个病人仔细评估相应的调整剂量

*虽然FDA只批准曲唑酮用来治疗抑郁症，但也用它帮助睡眠

表 73-7 抗精神病药在老年人中的使用剂量

| 药物 | 起始剂量(mg) | 范围*(mg) |
|---|---|---|
| 奥氮平(再普乐®) | 2.5 | 5～10 |
| 喹硫平(思瑞康®) | 12.5～25 | 25～200 |
| 利培酮(维思通®) | 0.25～0.5 | 0.5～4 |
| 齐拉西酮(哲思®) | 10 | 10～100 |
| 阿立哌唑(阿立哌®) | 2.5～5 | 10～15 |
| 氟哌啶醇(卤吡醇®) | 0.25～1 | 0.5～4 |

注:应该对每个病人仔细评估相应的调整剂量。

*晚上给予小剂量,白天分次给予较高剂量

(10)抗惊厥药(表 73-8):心境稳定剂在双相情感障碍中控制易激惹、攻击、冲动和稳定心情的作用提示它也可以治疗痴呆病人的激越。像大多数药应用的临床背景一样,抗惊厥药的应用是建立在案例报告的基础上。目前没有大量的控制良好的 RCTs 研究支持它用来治疗痴呆的破坏性激越。

表 73-8 抗惊厥药在老年人中的使用剂量

| 药物 | 起始剂量 | 范围 |
|---|---|---|
| 丙戊酸钠(Depakote®) | 10～15mg/kg bid or tid 125mg bid | 目标水平:45～100μg/ml |
| 卡马西平(得理多®) | 100mg bid,每 2～4 天增加 100～200mg | 400～1200mg bid 血药水平:4～12μg/ml |

表 73-9 有抗胆碱能活性的药物

| |
|---|
| 金刚烷胺(Symadine®) |
| 苯扎托品(Cogentin®) |
| 地高辛(Lanoxin®) |
| 苯海拉明(Benadryl®) |
| 双嘧达莫(潘生丁®) |
| 呋塞米(Lasix®) |
| Hydroxyzine(Vistaril,安泰乐®) |
| 美克洛嗪(都拉麻明®) |
| 甲氧氯普胺(灭吐灵®) |
| Oxybutinin(奥昔布宁®) |
| 丙氯拉嗪(Compazine®) |
| 雷尼替丁(善胃得®) |
| 东莨菪碱(Transderm-V®) |
| 茶碱 (Aerolate®) |
| 三环类抗抑郁药 |
| 抗精神病药 |

(11)卡马西平:过度镇静、意识模糊、共济失调限制了卡马西平在老年人中的应用。两项小的 RCTs 研究调查了卡马西平治疗痴呆病人激越和攻击行为的效果,结论不一致。近来,对 51 项护理院的具有激越的痴呆病人进行的随机多中心试验显示与安慰剂相比多种激越行为有改善,不良反应显著比安慰剂多。总之,卡马西平因为血液毒性具有"黑框"警告,它的肝酶诱导作用也会产生一些问题。

(12)丙戊酸盐:丙戊酸盐广泛用于治疗双相情感障碍。最初,个案研究提示它在治疗痴呆的激越时可能有效。后来的随机对照试验并没能证实这一结果。3 个关于丙戊酸盐 RCTs 研究的荟萃分析显示,不管是短效制剂还是长效制剂都没有效果。

(13)加巴喷丁:一些关于加巴喷丁治疗痴呆激越的个案研究结果不一致。另外,步态不稳和镇静的不良反应比较重。这些有限的证据不支持加巴喷丁治疗痴呆。

总之,证据不支持丙戊酸盐治疗痴呆激越,没有充分的证据支持卡马西平和加巴喷丁的应用。抗惊厥药治疗老年痴呆病人的激越是基于个案使用的,尤其是其他治疗失败时。在应用这些药物时推荐使用小剂量,以避免严重的不良反应。考虑到一些老年痴呆病人会使用多种药物,要尤其关注卡马西平的血液学毒性和药物相互作用。即使低剂量,丙戊酸盐也会引起显著的镇静作用。对痴呆病人使用这些药物时要考虑到缺乏随机对照试验的证据。

(14)乙酰胆碱酯酶抑制药:已经有关于 AChEIs(他克林、多奈哌齐、加兰他敏和利斯的明)治疗痴呆病人神经精神症状的 2 个荟萃分析和 6 个 RCTs 研究发表。其中 5 项研究显示有统计学意义,虽然只是中等程度受益。这些疗效反应是否继发于认知改善并不明确。研究资料显示,AChEIs 在治疗痴呆的行为症状时有一定的作用,包括 AD、血管性痴呆和路易体痴呆。

对多种痴呆治疗有效的理论原因在于神经病理学证据,共有的胆碱能神经元变性很可能对认知和行为症状都有效。胆碱酯酶分解突触间隙的乙酰胆碱,AChEIs 通过抑制胆碱酯酶发挥作用,导致突触间隙乙酰胆碱相对增加,乙酰胆碱刺激

突触后的烟碱和毒蕈碱受体。

多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏有较好的耐受性；最常见的不良反应是胃肠道功能紊乱，包括恶心、呕吐和腹泻。非对照研究提示与美金刚合用时 AChEIs 的胃肠道不良反应可能减轻。当病人有严重哮喘、慢性阻塞性肺疾病、心动过缓（静止时心率小于 50/min）、心脏传导异常或消化性溃疡疾病时禁止使用 AChEIs。

总之，应该考虑用 AChEIs 治疗伴有激越的痴呆病人。虽然行为症状的全部治疗效果还没被解释清楚，推迟认知症状恶化的益处、临床试验中中度改善神经精神症状和可以耐受的不良反应使这些药物成为治疗激越的合适药物。但是应该明确 AChEIs 是减少破坏性激越行为的长期战略；对处理急性的严重的破坏性激越不合适。

(15)抗肾上腺素能药物：如先前所述，AD 病人对 NE 的反应增高可能与破坏性激越的病理生理学有关。因为并不明确哪个突触后肾上腺素能受体（β-肾上腺素、α-1 肾上腺素或两者皆有）与破坏性激越的表达调节有关，我们初步积累了使用β-肾上腺素能受体拮抗药普萘洛尔和 α-1 肾上腺素能受体拮抗药哌唑嗪的临床资料。

我们以前证明了用简易精神病评定量表和临床综合印象（CGIC）检查中，使用普萘洛尔（平均剂量 10±5mg/d）优于安慰剂，并且普萘洛尔有较好的耐受性。然而，在有些长期治疗的病人，普萘洛尔的效果（不是抗高血压或心动过缓的效应）却消失了。对普萘洛尔研究排除的病人和长期治疗无效的病人，低剂量使用哌唑嗪（1～5mg/d）效果显得比普萘洛尔更好，有很好的耐受性，效果至少持续 6～12 个月。

11 项使用哌唑嗪（1～5mg/d）治疗的具有至少一个月严重破坏性激越行为[如身体攻击行为、持续抵抗护理、辱骂行为、踱步和（或）夜间不休息/敲打床铺]的 AD 或 AD/CVD 病开放研究中，为了避免首剂低血压效应，哌唑嗪服用的前 2d 剂量为 1mg qhs，每 5 天增加 1mg/d。其他精神药物继续应用。所有的病人都没有谵妄。在治疗前和治疗 8 周后，参加研究的精神科医师要对受试者进行关于激越行为的频度和严重度的 CGIC 评估，其中有 9 人被评价为“显著改善”或“中度改善”。在他们中间，有 5 人服用非典型抗精神病药（奥氮平、利培酮或喹硫平）没有或只有很小的改善。其他 2 个病人用 CGIC 评估效果在“中度改善”和“轻度改善”之间。护理院的职工和病人的初级保健医师继续给 11 个病人中的 10 个服用哌唑嗪，没有出现心血管或其他麻烦的不良反应。这些开放研究资料提示，α-1 肾上腺素能受体拮抗药哌唑嗪治疗痴呆病人的破坏性激越很有希望。一项安慰剂对照试验目前正在进行中。

(16)苯二氮䓬类药物：苯二氮䓬类药物治疗痴呆病人的激越行为受到限制。它们只适合在紧急情况下应用，这些情况包括病人的激越行为使自己和他人有受伤危险以及已经证明用其他药物治疗无效时。在这些情况下，病人可能能从短效苯二氮䓬类药物如劳拉西泮、奥沙西泮或替马西泮中受益。这些药物可以长期应用，因为它们没有蓄积作用，代谢不受年龄和肝的影响。相反，长效苯二氮䓬类药物如地西泮应避免使用，因为半衰期较长容易导致蓄积。低剂量的劳拉西泮是我们优先的选择。所有的苯二氮䓬类药物都可能加重认知功能恶化，增加跌倒和骨折的风险。

(17)性激素：性激素治疗痴呆激越的作用仍然不清楚。有理论说增加有攻击行为的痴呆病人的雌激素活性或降低雄激素活性可以减少问题行为的发生。与这个理论一致，若干个案报道给男人应用雌激素或促性腺激素释放激素（亮丙瑞林和戈舍瑞林）或许有益。小的关于雌激素的安慰剂随机对照试验产生了不一致的结果。一项包括男性和女性的研究证明雌激素有用，然而另一项只有男性参加的试验发现雌激素与安慰剂相比无明显差别。第二项试验还发现试验完成停用雌激素后还出现了反跳性攻击行为。若干个案报告，严重痴呆的女病人使用高剂量的雌激素后，攻击行为增加。有报道称孕激素制剂如狄波普维拉可以控制男性痴呆的不适当性行为。与以前的研究结果不一致，需要进一步的研究证实这种治疗方法的价值。

4. 选择药物治疗的指南　目前推荐的安全有效能够耐受的治疗是每次只增加一种或改变一种药物，因此使改善、恶化或不良反应的出现比较明显。坚持从推荐的老年剂量开始应用并缓慢滴定。

当选择精神药物治疗激越时一些临床指南很

有帮助。对非药物干预无效的有激越行为的AD病人应该应用AChEI。如果精神症状如幻觉妄想比较明显，抗精神病药是首选。α-1肾上腺素拮抗药哌唑嗪对治疗身体攻击行为、对护理不合作、强迫性运动较好。如果病人出现明显危险行为，或许需要短期应用苯二氮䓬类药物，然后考虑应用抗精神病药或哌唑嗪。当病人出现明显的心境或焦虑症状和(或)易激惹时，应用SSRI或许有帮助。包括抗雄激素的一项性激素试验显示对性行为不合适的男性有用。要对在护理院中持续应用药物治疗破坏性激越的病人定期进行评审，权衡利弊，谨记这些行为是间断出现的，尤其是在疾病的后期阶段，病人可能不再出现这些行为。在前进的基础上记录不断调整的干预措施。

## 五、结　论

对激越的老年AD病人和其他痴呆行为的处理需要全面的生物心理社会学的考虑。总是应该先进行非药物干预。如果症状持续对病人造成痛苦或有潜在的危害，在进行药物治疗前要仔细思考权衡利弊，尤其是使用抗精神病药时。要记住这些行为在痴呆病程中是间断出现的，即使不处理也可能发生改变甚至消失。在一些案例中需要药物和非药物干预相结合，以减少症状的发生、改善生活质量、推迟住院。

## 参考文献


[1] Coen RF, et al. Behaviour disturbance and other predictors of caregiver burden in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 1997;12:331-336.

[2] Coffey CE, Cummings JL. Textbook of Geriatric Neuropsychiatry. Washington, DC: American Psychiatric PressInc. 1994.

[3] Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. Am J Geriatr Psychiatry. 2001;9:361-381.

[4] Cohen-Mansfield J, et al. Agitation in elderly persons: an in tegrative report of findings in a nursing home. Int Psychogeriatr. 1992;4:221-240.

[5] Elrod R, et al. Effects of Alzheimer's disease severity on cerebrospinal fluid norepinephrine concentration. Am J Psychiatry. 1997;154:25-30.

[6] Forbes DA, et al. Nonpharmacological management of agitated behaviours associated with dementia. Geriatr Aging. 2005; 8:26-30.

[7] Gill SS, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ. 2005; 339:445.

[8] Gottfries CG, et al. Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. Int Clin Psychopharmacol. 1992; 6(suppl 5):55-64.

[9] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomized clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia: March 9, 2004. Available at: http://medicines.mhra.gov.uk. Accessed September 6, 2005.

[10] Mega MS, etal: The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. Neurology. 1996; 46: 130-135.

[11] Peskind ER, et al. Effects of Alzheimer's disease and normal aging on cerebrospinal fluid norepinephrine responses to yohimbine and clonidine. Arch Gen Psychiatry. 1995;52:774-782.

[12] Peskind ER, et al. Propranolol for disruptive behaviors in nursing home residents with probable or possible Alzheimer's disease: a placebo-controlled study. Alzheimer's Dis Assoc Disord. 2005;19:23-28.

[13] Pollock BG, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. Am J Psychiatry. 2002; 159(3):460-465.

[14] Rosen HJ, et al. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. Brain. 2005; 128: 2612-2625.

[15] Russo-Neustadt A, Cotman CW. Adrenergic receptors in Alzheimer's disease brain: selective increases in the cerebella of aggressive patients. J Neurosci. 1997;17:5573-5580.

[16] Schneider LS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N

Engl J Med.2006; 355:1525-1538.

[17] Schneider LS, et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. JAMA. 2005; 294:1934-1943.

[18] Sink KM, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. JAMA. 2005; 293:596-608.

[19] Teri L, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Neurology. 2000; 55(9):1271-1278.

[20] TeriL, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 15:2015-2022.

[21] Thorgrimsen L, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (3): CD003150. doi: 10. 1002/14651858. CD003150.

[22] US Food and Drug Administration. 5 FDA Public Health Advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances; April 2005.

[23] Wilkinson D, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology. 2003; 61:479-486.

[24] Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ. 2002; 167:1269.

[25] Wynn ZJ, Cummings JL. Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 17:100-108.

# 第74章　衰老对心血管结构和功能的影响

原著　Dalane W. Kitzman, George Taffet
译者　高海青



## 一、与心血管系统有关的生物衰老原则

衰老过程开始于成熟期之后，在这一过程中，退化性的，可再生性的和补偿性的变化随着时间的演变不断发展，并导致应对各种意外和特殊疾病时生理储备能力降低和脆弱性增加，其结果是导致生存能力下降。重要的是，衰老本身并不导致疾病，但它确实降低了发病的门槛，而且一旦产生疾病，衰老会加强和加快了疾病所产生的影响。随着年龄的增长，应对内外攻击时的易损性增加，这是老年病学和老年医学所研究的重点之一，所谓微调能力降低，即老化。

这些概念与人类心血管系统的衰老显著相关，特别是对于生活在发达国家的老年人。在这些人群中，重要的是预防临床和亚临床疾病，尤其像是动脉粥样硬化以及那些不同于衰老，却可以模仿抗衰老作用的文化和环境因素。这些因素在人群研究中，或明显或微妙，表现出长期和周期的效应，并且容易与衰老混淆。有人曾建议，真正的与年龄有关的变化应该在年轻人中不会出现，随着年龄的增长，普遍存在于非常老的人群身上，并与任何已知的有明确定义的疾病无关。

在一些早期人类衰老的研究中，患有临床和亚临床疾病的患者并不被排除在外，使得对衰老在心血管系统中的影响产生了过高估计。冠状动脉粥样硬化在西方社会是非常普遍的，是隐蔽且可显著影响心脏功能的重要疾病之一。系统性动脉高血压则更为普遍。因此，对这两个最常见的疾病合理的筛查是谨慎辨别衰老和疾病的重要途径。

衰老除了对亚临床疾病有影响外，对身体活动不灵活也有影响。人类和许多动物由于年龄增长而越来越喜欢静止不动。例如，获得自由的老鼠年轻时进到正在转动的车轮中，每周可以跑20千米，但是接近23个月年龄的老鼠下降至每周7千米。很多老年人的活动量甚至更少。对老年人来说，另一个日益重要的相对新的生活方式相关因素就是肥胖。由于脂肪组织摄取过多的热量，对几乎所有的生理系统都会有影响，包括随着年龄增长而出现的心血管疾病和更加肥胖。因此，在老年人中出现的变化反映了所有因素的综合作用，包括与时期、人群、生活方式和疾病相关的变化，以及年龄本身的生物效应。无论从质还是量上，对前后两者进行精确地区分和鉴别都是具有挑战性的。然而，对正常衰老重要意义的认识可以帮助避免大多数错误。

## 二、心血管的老化

1. 动脉结构的衰老变化　随着年龄增长，动脉的超微结构发生一些变化，并可能表现为引起硬度的增加。内弹力层和间质中的弹性蛋白变成碎片可能与基质金属蛋白酶不恰当的激活有关。同时也可以看到间质中的钙化。胶原增加并发生交连，使基质变硬，特别是在内皮下膜处更加明显。

细胞排列紊乱的区域可发现内皮细胞在大小和形状上的不规则性，同时可见高水平的细胞更新，说明这个区域的细胞在复制和衰老。另外，这种“原位”复制衰老被抑制端粒缩短的控制所证实。在内皮细胞中，长的端粒会因为年龄相关的异常情况而明显缩短。

随着年龄的增长，主动脉内腔直径、长度和壁

厚都会增加。由于主动脉的近端和远端是固定的，这种长度的增加将导致其弯曲扩张和右移。这种现象多见于老年人的X线胸透中。

由于缺血或化学信号的影响，旧的血管树中血管再生会受到损伤。将年老动物的动脉血管移出可以降低微小血管的喷注和血管的输注损伤。这种做法并不损伤平滑肌细胞的增殖，但是会损伤内皮细胞的增殖。上述作用至今仍不确定，因为心肌梗死或皮肤创伤的新生血管的再生在老年大鼠中似乎要慢一些，但是最终青年大鼠和老年大鼠的新生血管再生速度是相似的。

*2. 年老的动脉血管的功能改变* 老的动脉血管对作用于血管的活性物质的反应要小，例如，氧化亚氮(NO)是一种血管扩张药(至少在啮齿类动物中)，它有助于调控静止血管的动脉张力平衡。从具有较高NO合酶活性、但是产生较少NO的老年动物体内分离得到动脉血管。当年龄老的主动脉暴露于NO的直接供体(硝普钠)时，血管呈现出适当的舒张，但是血管对通过NO介导发挥作用的试剂(乙酰胆碱)的发应却不敏感。同样的，与年轻个体和年老但是经常运动的个体相比，年老个体的前臂动脉血流经乙酰胆碱刺激后增加很少。因为NO是从循环的精氨酸中生产，随着年龄的增长，精氨酸酶(一种清除精氨酸的酶)也相对增加，从而导致了可供内皮组织使用的精氨酸减少，这也可以用来解释精氨酸替代治疗的效果相对较差。对碘氧基苯甲醚(精氨酸酶特异性抑制药)至今尚未获得，但是用遗传学方法减少精氨酸蛋白表达减弱衰老引起的动脉功能改变将是一个有研究前途的领域。同样，年轻人与老年人对直接活性试剂的反应是相同的。尽管对这种矛盾产生的原因依然不明，但最终结果是老年人的动脉是收缩且僵直的。

年老的动脉会受到随着年龄增长而增加的内皮素-1(血液循环中潜在的血管收缩药)水平的影响而紧张性地收缩。这将导致老年人对增加的内皮素-1的最大反应的减小。运动训练似乎会降低基础内皮素水平，恢复对它的反应性。

动脉壁的硬度可以通过无创性的脉冲速度(PWV)、增强指数、膨胀性和收缩期血压来测量。PWV在20－80岁增加2倍，且独立于血压变化。僵硬的血管壁使血液回流至心脏时主动脉瓣仍然是打开的，导致心脏负荷增加，而PWV记录整个过程的血压变化。所以PWV是一个生理学相关参数。增强指数是另一个反应动脉硬度变化的指标，且从20－80岁增长4倍，说明了收缩压随着年龄的增长而增加。在Framingham研究中，男性60岁以前收缩压每10年升高5mmHg，60岁以后收缩压每10年升高10mmHg；而对女性来说，收缩压开始时较低，但是开始升高的时间也相对提前。在同样的年龄段，舒张压先是一点点上升，然后降低，所以总的来说，舒张压变化不大(男性80mmHg，女性70～80mmHg)。年老的运动员的收缩压和PWV比久坐的老年人要低，但是年轻人仍然比年老的运动员要好。事实上，PWV在各年龄段的健康人中与最大耗氧量($VO_{2max}$)成负相关。$VO_{2max}$与血管硬度的测量，尤其是PWV之间有着密切的关系，这也可能是随着年龄增长运动能力下降的直接作用因素，这种运动能力下降的机制有左心室负荷增加和外周血流分布的改变。但是，这方面还没有得到充分的研究。

如上所述，至少有一个动脉僵硬度增加的机制存在，包括非酶糖在血管胶原蛋白分子之间交连。ALT-711(alagebrium)是一个典型的交联阻断药，并在年老的灵长类动物和人类中可有效地降低PWV和增强指数。有趣的是，血浆中高级糖基化终末产物与正常人和高血压患者的PWV相关。

这些变化的最终结果是减少了顺应性，增加了血管阻力，从而导致收缩压升高，但对舒张压无明显影响。

*3. 衰老和动脉粥样硬化* 除了基质中的变化，老年的平滑肌似乎没有那么容易分化和增殖。在分离的青年和老年大鼠动脉平滑肌细胞的研究中，新鲜分离的老年细胞比青年细胞生长和移行得更迅速。平滑肌细胞表现出多倍性，这也许是分化的另一个标志。然而，动脉粥样硬化并不是一个与正常衰老有关的改变，特别是在人类以外的动物中，像猪。在环境允许的情况下，较高的增殖自然倾向或许会增加发生动脉粥样硬化的概率。

重要的是要明白与衰老有关的大血管改变不同于动脉粥样硬化。首先，动脉粥样硬化本质上是西方男性人群特有的；在动物模型包括转基

因小鼠模型中，已经很难再现人类高等疾病的复杂性。与年龄引起的整个血管均一的变化改变相比，动脉粥样硬化表现是非均一的、复杂的。年龄衰老可引起血管管腔扩张，而动脉粥样硬化则导致血管管腔相对变窄。动脉粥样硬化的严重程度与血液湍流和剪切应力有关，而年龄相关的变化并没有这种关系。动脉粥样硬化有明确的炎症组成部分；而动脉粥样硬化这种典型的白细胞激活从未在衰老引起的血管变化过程中出现。胆固醇是动脉粥样硬化的一种辅助因子，但是它在衰老引起的变化中没有明确的作用。总之，衰老引起的血管变化称为动脉硬化，但遗憾的是这一定义常被错用于指动脉粥样硬化，导致两者混淆。

但是，显然大动脉的功能和结构改变使老年人群和动物患动脉粥样硬化的风险增加。如果给予老年兔子动脉粥样硬化饮食，结果是与同样动脉粥样硬化饮食的青年兔子相比，老年兔子的血管更易被损害。所以，老年的动脉壁为动脉粥样硬化的发生提供了更加肥沃的土壤；而且由于动脉粥样硬化和糖尿病也会增加大动脉的硬度，所以这些疾病过程如果在年龄因素作用下，PWV、收缩期血压、脉压以及最终对心脏产生的影响都会成倍增加。

主动脉硬化的影响及其临床表现，即升高的收缩期血压和加大的脉压已被广泛认识。除了认识到升高的收缩期血压和加大的脉压是卒中、肾衰竭和心脏疾病的危险因素以外，还广泛认识到由硬化的动脉产生的脉压波可导致左心室高压和心肌层早期纤维化，以及改变心室-血管耦合。如果 PWV 足够高，早期的脉压波在主动脉瓣仍然开放的状态下反射回来，从而增加心室的负荷量，引起心肌肥大。更重要的是，当脉压波返回稍晚时(如在青年人中)，则可通过增加近端主动脉压来提高冠状动脉灌注。

## 三、心脏的年龄改变

随着年龄的变化，无论在静止还是运动中，实际上一系列心脏的改变已经发生了，包括心肌细胞构成、心脏结构和心血管功能的变化。在解剖学上的变化总结如表 74-1 所示。

**表 74-1 心脏解剖学中与年龄相关的正常改变**

- 心脏重量增加，左室重量和左室壁厚增加；轻度肥大
- 纤维化，心肌胶原的积累
- 左室腔容积减小，心脏长轴缩短，主动脉右移并扩张，左心房扩张，间隔老化
- 瓣膜叶和瓣膜环的钙化和脂肪变性
- 冠状动脉扩张和钙化
- 传导系统：特殊细胞和纤维细胞的纤维化和丢失；窦房结处 75%起搏细胞丢失；房室结和左室肌束的纤维化

1. 心肌细胞构成的变化

(1)心肌细胞肥大：心肌细胞肥大已被认识，并被认为是压力反射和后负荷增加的反应之一。然而，这需要强有力的证据证明心脏可以自我更新，不断使骨髓或不是骨髓中的干细胞群注入。与年龄有关的细胞肥大标志着消耗的过程，像是那些最年轻的细胞的消耗。那些幼小的细胞被认为是最小的细胞，可以将分化为心肌细胞。在小鼠心脏中，心肌细胞大小的不均一性将会随着年龄增长而明显增加。有趣的是，最大的细胞也最受应激的损伤。

(2)心肌细胞变性：年龄增长导致的心肌细胞损失(细胞凋亡和细胞坏死)要比心脏再生能力强。在健康人群和动物的一生中，心脏的心肌细胞的总数减少 50%。如上所述，那些仍然存在的心肌细胞其体积会增加，大小更加多样性。从老年人群的心脏中普遍发现有局部的碱性变性，这种变性是由于糖原分解作用异常和脂褐素作用。脂褐素是一种消耗色素，它可使心肌层出现肉眼可见的暗色，这也被定义为褐色萎缩。在每个老年的心脏中，脂褐素可占心肌体积的 10%。但是，这种改变不能通过常规诊断技术发现，例如心脏超声。目前，褐色萎缩功能上的意义尚不清楚。

但是，一些老年的心肌细胞本质上是硬化的。这种主动硬化可能部分由于随着年龄增长，肌浆网中的钙丢失增多；而被动硬化可能是由于细胞的黏弹性改变。每个线粒体都有各自的基因组，它们对基因的突变有轻微的修正功能。许多研究者发现随着年龄的增长，MitoDNA 的缺失也会增加。这一发现的影响还不清楚，因为每个心肌细胞的线粒体数量大约为 1000。

没有比窦房结内细胞的减少更重要的了。窦房结体积随着年龄的增长而逐渐减小。起搏细胞的数量逐渐减少(70 岁时减少 90%)，而大部分被脂肪细胞所取代。同时也伴随着房室结处的细胞的适当减少以及远端传导系统细胞的轻微减少。此外。窦房结细胞的减少也伴随着慢型 L 型钙通道的减少，其对心肌细胞的除极非常重要。在老年荷兰猪的起搏点试验中，老年窦房结对钙通道阻断药的敏感性增加。

(3)结缔组织：心肌中弥漫性纤维化灶可用显微镜观察到，其形成原因是间质胶原的增加。纤维组织表现出精细的结构，而不像急性损伤引起的纤维化斑(例如心肌梗死后的表现)。虽然缺血或高血压都可以加速纤维化过程，但是纤维化与它们任何一个都没有独立的联系。从数量上看，老年大鼠心脏中的胶原含量是青年大鼠的 2 倍。这种改变更加说明了年龄引起舒张期充盈，这在下面将详细讨论。

(4)老年心脏的淀粉样变性：在大多数 90 岁以上人群的心脏中，存在着不同程度的淀粉样变性，但是在 60 岁之前，这种变化并不普遍。最初，淀粉样变性是在尸检时发现的，特别是沿左心房内膜的部位。它的意义尚未完全明确，但是通过多普勒检查，它可能参与左心室的舒张期动度变硬。

(5)肥胖：随着年龄的增长，在右心室心外膜和房室沟处的脂肪沉积也有所增加。这一变化在女性和肥胖的人群中更加明显。通过尸检发现心外膜和心包脂肪斑有关，在超声心动图上的表现类似于心包渗出液。在 Framingham 的研究中，超声心动图心包中的清澈区域的出现率和大小明显随着年龄的增长而增加，这一现象也可以在心后区和心前区观察到。以前认为这一改变对心脏是没有影响的，但是最新的数据显示，心肌层和心外膜显著的脂肪浸润可以显著影响心脏的功能。这一发现并不奇怪，因为大量积累的数据表明，脂肪细胞有代谢作用和激素作用的活性，它可以产生一系列因子，包括细胞因子。这将是一个令人产生兴趣的研究领域。

2. 心脏结构的改变

(1)心脏的质量

在对 765 个正常心脏尸检研究中，从 20－99 岁按年龄和性别平衡分布，所有人没有高血压和冠状动脉粥样硬化病史，研究发现男性的平均心脏质量与年龄无关，而且比同年龄女性的心脏质量要重。然而对女性来说，平均心脏质量明显与年龄有关。性别和年龄的相互作用通过 2-D 引导的 M 型心动超声对左心室质量的测量，已经在一项 111 位受试者的研究中得到证明。此外，Gardin 等做的生殖研究数据来自健康的男性和女性，超声心动图结果显示左心室质量从 30－70 岁增加了 15%。超声心动图测得的左心室质量的年龄和性别趋势最近也被 Gardin 等人的研究所证实，他们的数据分析来自于 Cardiovascular Health study (CHS)。观察人群超过 5000 人，年龄大于 65 岁。

毫不奇怪，体型的确有影响，特别是左心室的体重以及去掉脂肪后的重量。在一个 CHS 参与者的健康亚群中，当测量其重量时发现，年龄在 65－80 岁时，左心室质量每年增加 1g。Framingham 研究的健康亚群中，把肥胖人群排除后对左心室质量存在一个最低影响。

(2)心室壁厚度：在大量的尸检研究中，左心室和右心室游离壁的厚度与年龄的关系是相对不变的，而室间隔厚度在男性和女性中都是随着年龄的增长而增长的。但是，尸检中壁厚度的测量与在活体中测量相比，其关联性并不是很好，因为在活体中可以测量收缩期和舒张期指标。在大量健康人群的超声心动研究中，结果显示男性和女性的室间隔和左室游离壁厚度与年龄有轻微关联。

在尸检和没有心脏病的人群超声心动图中经常发现，室间隔基底部的厚度略为不成比例。这也被称为 S 形室间隔和老龄化室间隔。这一发现或许是高血压所致的，而不是年龄因素。它的潜在的临床意义是它可以在一定程度上使老年肥大型心肌病患者被误诊。

(3)心腔的大小：有文献提出了年龄对心腔大小的影响的不同意见。一些研究者通过活体的超声心动图研究或尸检的直接测量研究发现，随着年龄增长，左心室收缩期和舒张期内径都有所减少。其他也有人指出年龄增长并不影响左心室大小。

大多数超声心动图和尸检研究发现，没有心血管疾病的人群的左心房大小随年龄(30－70

岁)增长而明显增长。目前年龄引起左心房舒张的后果还不清楚,但是它会导致老年人中常见的特殊疾病,如心房纤颤。

(4)主动脉:在所有的研究中一致发现,包括大型人口为基础的研究(如 Framingham 研究),随着年龄的增长,主动脉直径也逐渐增加,尤其是主动脉根部。其变化的程度为 30－70 岁增加 22%,其中主动脉直径的计算需要用年龄来调整。主动脉壁的厚度同样随着年龄的增长而明显增加,并不依赖于动脉粥样硬化,而且主动脉壁的顺应性也下降。这些改变可以通过经食管超声和血管内超声观察到。

(5)瓣膜:心脏瓣膜经历几个明显与年龄有关的改变。当在尸检中直接测量时,正常主动脉瓣和二尖瓣厚度都有所增加,尤其是在瓣膜闭合边缘。这一改变在显微镜下表现为瓣膜叶和瓣膜环中胶原的沉积和变性、脂质的聚集和钙化。

在大多数试验中发现,临床上和超声心动图显示为主动脉瓣硬化、瓣膜增厚,但并不伴有影响血流动力障碍。在 CHS 研究中发现,26%的参与者与其为男性和高血压患者有关。年龄引起的退行性改变和临床主动脉狭窄的发生之间的关系尚未完全明确。CHS 研究发现超声心动图检测确定的主动脉硬化独立地与增加了 1.5 倍的心血管死亡率有关系,这一现象是否应被认为是正常的是一个非常严肃的问题。

即便此现象不正常,但是年龄相关看上去正常的三尖瓣或主动脉瓣的退行性钙化可能导致主动脉狭窄,这也是目前被认为引起需要瓣膜手术的主动脉狭窄的最常见原因。由于年龄原因导致的主动脉瓣叶的增厚和轻微钙化与老年人中退行性钙化主动脉狭窄的发展之间的关系尚不清楚。

显微镜下与年龄有关的钙的沉积聚集在二尖瓣环部位。但是,广泛的二尖瓣环钙化被认为是一种疾病过程。目前对二尖瓣钙化的真正自然过程知道的相对较少。有报道指出,90 岁以上的女性有 40%的人的心脏有二尖瓣钙化,而且女性占多数(4:1)。超声心动图显示,二尖瓣钙化与二尖瓣反流的程度有关系,但是与二尖瓣狭窄几乎无关。二尖瓣钙化与房室传导阻滞和束支传导阻滞的高发病率的关系已经有报道。

在尸检中测量的所有 4 个心脏瓣膜的周长,在男性和女性的正常心脏中会随着年龄的增加而增加,而且似乎与胶原的退化以及瓣膜环中的脂质聚集有关。相对于房室瓣,半月瓣在这方面表现得更为明显。对于主动脉瓣环,这种正常的与年龄相关的扩张已经在通过超声心动图测量受试者中被证实。

利用多普勒技术在健康的正常人群检测瓣膜回流,结果显示环状扩张有助于增加与年龄相关的瓣膜反流程度。年龄为 80 岁的人群中,90%的健康人存在多瓣膜反流,并且主动脉瓣最先和最大限度地受到影响。由正常老化所引起的瓣膜反流的程度通常是轻微的、缓和的、向心性的,并与正常的瓣叶位置有关。

例如在主动脉瓣狭窄中,正常年龄段瓣膜相关变化和重要的心血管疾病之间是有关系的。年龄本身是单独主动脉瓣反流的最强的危险因素,而且在经历主动脉瓣手术的病人中,特发性主动脉瓣环扩张是主动脉反流的常见原因。这种疾病可能是年龄相关性改变的放大化,并且因为系统性高血压而加重,但也许除此以外,还另有起作用的因素尚未被发现。

一个有趣但还未解决的问题是,这些正常年龄相关的心脏瓣膜改变是否会各自或共同增加感染性心内膜炎的危险性?

(6)心包膜:胶原束的波状带组成了正常的心包膜。当心包压力或容量急剧升高时,这些波状带会变直而达到一定程度的膨胀。随着年龄的增长,胶原的波状带会变直,心包也会变厚。这使老年人的心包膜变硬。年龄变化的意义还不是很清楚,但是它的确影响了老年人心脏舒张的顺应性。正如以上所讨论的,随着年龄的增长,心外膜和心包膜的脂肪也有所增长,特别是在女性和肥胖人群中。超声心动图中的无回音区域表现类似于心包渗出液。

(7)房间隔:随着年龄的增长,房间隔逐渐变厚变硬,很可能是由于脂肪浸润和纤维变性。这一改变将导致房间隔随呼吸频率而变化的动度减小。这种现象借助于超声心动扫描诊断是有帮助的。如果在老年人的超声心动图中发现薄的、高活动性的房间隔,则怀疑可能是房间隔动脉瘤、卵圆孔未闭或是房间隔缺损,同时需要仔细的彩色多普勒检查和外周小静脉充血检查。只在老年人

群中出现的与年龄相关的脂肪浸润的夸大形式被称为房间隔的脂肪瘤肥大。它看上去很像心内膜肿瘤，但是可以根据它的哑铃形状来辨别它。

30 岁以下的人群中，大约有 35%的正常心脏存在针状卵圆孔，即使在 80 岁的老年人群中，也有 20%的正常心脏存在针状卵圆孔。在大于 55 岁的人群中，交叉性栓塞常被认为是典型卒中的原因，虽然不清楚它在老年人卒中中所占的比例是多少。正因为如此，注射静脉激动盐比对剂（一种相对良性的操作）在患有典型卒中的老年人中，被经常用于超声心动图的辅助检查方法。

（8）冠状动脉：随着年龄的增长，冠状动脉变得扩张和扭曲，这可能是因为血流动力学的改变。冠状动脉侧支也随着年龄的增长而变多变大，但是它是否不依赖于动脉粥样硬化还不清楚。动脉粥样硬化通常被认为是一种疾病过程，M¨oncke-berg 的中层钙化（血管硬化）或许代表了年龄相关的退行变性过程。在非常老的人群中普遍会发现这一变化，并且与性别无关。在周围血管中，它将有助于增加年龄相关的系统收缩压和动脉阻力。老年人中常发现的一种终末期肾衰竭综合征是一种主动脉瓣前叶、二尖瓣环和冠状动脉的心脏钙化三联症，也称为老年型钙化综合征。在这些老年人中，没有钙代谢发生变化的明显证据。虽然它与升高的血清胆固醇水平之间的关系已有报道，但是其病因学仍不清楚。

（9）整体表现：有文献指出老年的心脏因为这些年龄相关的变化而有着特征性的几何构型，尤其是心腔变化包括长轴尺寸的缩短、收缩期和舒张期左心室内径的轻微减小、主动脉根部的扩张和右移以及左心房的扩张。这些改变和主动脉瓣环、二尖瓣环的局部钙化也可以作为老年人群的特征性改变，有助于只通过超声心动图来鉴别患者的年龄组。

3．安静状态下年龄引起的心脏功能改变

如上所述，心血管系统解剖学上有明显改变，同时衰老也伴随着大多数其他器官系统功能的明显改变，那么心脏生理上的变化又如何呢？许多重要的年龄相关改变以上已经简要地讨论了，包括心脏瓣膜功能的改变和潜在的解剖学作用引起的舒张功能的改变。虽然年龄对心脏功能的影响作为研究课题已经很久，直到最近才有大型试验利用适当的技术完成对相当数量的人群的研究。然而，事实是关于这些功能变化对心血管病的流行病学、临床表现、诊断、预后和治疗的影响的信息可以获得的很少。随着年龄变化而出现的心血管功能的变化总结如表格 74-2。

大部分关于静止时心血管功能的实验结果显示，不仅心排血量、每搏量、心率和射血分数没有年龄相关性影响，而且也没有明显增加体循环和肺循环的动脉血压。最终结果是增加了左心室和右心室的后负荷，如表格 74-3 所示。

**表 74-2 心血管生理功能的正常年龄相关性改变**

- 最大心排血量降低
- 最大心率降低
- 最大射血分数降低
- 左心室硬度增加和舒张功能的降低
- 血管反流增加
- P-R、Q-RS 和 Q-T 间期延长；电轴左偏
- 动脉硬化及动脉阻力增加
- 收缩压升高

（1）心率和心律：成年人的静止心律是没有明显变化的，但是，就像在之后的关于运动的章节中所讨论的那样，运动引起的最大心律的显著降低可以通过一个简单的公式很方便地估计出来。对于男性，（220－年龄）用来预测运动后的心律，而女性年轻时的心律峰值偏低，而且该峰值是逐年下降的。因此，女性的公式应当用 0.85 作系数加以校正。

年龄相关的心脏节律的改变其本质可能是心脏功能的改变，包括其质量和其后果。虽然其机制还不是完全清楚，但是很多试验已经证明了。在 β 肾上腺素抑制药（普萘洛尔）和副交感神经抑制药（阿托品）存在的情况下，同时抑制了交感神经和副交感神经对心脏的作用，这时心脏自身的节律就会被观察到了。随着年龄每增长 10 岁，心脏固有节律会每分钟降低 5～6 次，所以在 80 岁的静息心律并不会比固有心律低。这也说明了在静息状态下，副交感神经系统并不会像之前预期的那样使心律降低。使用阿托品之后的心律增加要比年轻时使用阿托品的 1/2 还要少。

表 74-3 年龄对静息状态下心血管功能的影响

| 研究者 | 研究人数 | 性别 | 年龄范围(岁) | 方法 | 每时期变化 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | HR(b/min) | CO(L/min) | CI (L/m²) | SV(ml) | SVR(U) | SBP/DB(mmHg) |
| Granath (1964) | 42 | M | 16−83 | IA F | −0.6 | −0.39 | — | 5.2 | +1.23 | +5.0/−0.2 |
| Higginbotham(1986) | 24 | M | 20−50 | IA F | 0.1 | −0.30 | −0.21 | −6.1 | +1.30 | +3.0/−0.7 |
| Kitzman(1989) | 86 | M+F | 20−73 | IA F | 0 | −0.29 | −0.15 | −4 | +1.38 | +4.2/−0.6 |
| Cournand(1945) | 13 | M | 21−52 | F | 0 | −0.60 | −0.30 | −7.2 | — | — |
| Brandfonbrener(1955) | 67 | M | 19−86 | DD | −2.1 | −0.51 | −0.23 | −5.2 | — | — |
| Julius(1967) | 54 | M+F | 18−69 | IA DD | — | −0.39 | — | −6.2 | +1.26 | +3.3/−0.6 |
| Conway(1971) | 27 | M+F | 20−65 | IA DD | −1.3 | −0.30 | — | −2.0 | +1.57 | +9.7/+2.7 |
| Davidson(1990) | 47 | M+F | 24−69 | IA TD | 0.9 | −0.32 | −0.09 | −5.0 | +0.59 | +2.3/−2.7 |
| Kuikka (1982) | 69 | M | 6−78 | RD | — | — | −0.25 | — | — | — |
| | 79 | F | — | — | — | — | — | −0.19 | — | — |
| Leithe (1984) | 16 | M+F | 24−70 | RD | 1.8 | — | −0.21 | — | +0.53 | — |
| Rodeheffer(1986) | 65 | M | 25−80 | EGNA | −0.7 | +0.14 | +0.11 | +3.4 | — | — |
| Shannon (1991) | 16 | M+F | <27−>74 | AUT EGNA | 0.9 | +0.15 | +0.06 | +1.1 | +0.40 | — |
| Luisada (1980) | 84 | M | 20−89 | IC | 1.8 | −0.21 | −0.21 | −3.9 | — | — |
| | 48 | F | — | IC | 0.4 | −0.39 | −0.08 | −6.2 | — | — |
| Vargas(1982) | 17 | M+F | <31−>71 | OB IC | 3.6 | −0.32 | — | −8.8 | +1.33 | +8.4/+3.0 |
| Smith(1987) | 41 | M | 20−69 | AUT IC | 0.6 | −0.13 | −0.06 | −4.3 | +0.780 | +1.7/+1.6 |
| Hainsworth(1988) | 64 | M+F | 20−80 | AUT SB | −0.6 | −0.33 | −0.18 | −4.5 | +2.33 | +5.7/+2.5 |
| Lewis(1938) | 100 | M | 40−89 | R | 0.1 | −0.12 | −0.03 | −2.1 | +1.67 | +10.3/+0.7 |
| Ogawa (1992) | 27 | M | 23−62 | OBR | 0.6 | — | — | — | — | +1.4/−0.3 |
| | 28 | F | 20−72 | OBR | −0.8 | — | — | — | — | +3.1/+2.0 |
| Fleg (1995) | 121 | M | 22−85 | EGNA | −1.8 | — | −0.1 | +1.7 | 0.6 | +3/1 |
| | 79 | F | 22−86 | EGNA | −1.8 | — | −0.1 | −1.4 | 0.4 | +3.0 |
| Beere(1999) | 23 | M | 21−74 | IA F | −2.1 | −0.29 | — | −2.4 | 1.8 | +6.9/+1.4 |

AUT. 自动的;BP. 血压;CI. 心指数;CO. 心排血量;DBP. 舒张压;DD. 染料稀释;EGNA. 平衡法门电路核素血管造影术;F. 直接菲克方法;HR. 心率;IA. 内动脉;IC. 阻抗心动描记法;M. 男性;OB. 观察者;RD. 同位素稀释法;SB. 单次呼吸技术;SBP. 收缩压;SV. 每搏量;TD. 热稀释法;—. 无数据(Adapted/updated from Kitzman DW. Aging in the heart. In:Developments in Cardiology, GL Freeman, ed. Orland, W.B. Saunders 1994, pp 3-16)

这也同时降低了交感神经的收缩反应。给予健康青年人和老年人异丙肾上腺素后，结果显示这种拟交感神经药物对心律的影响在老年人中明显减弱。在健康青年男性中，此药物计量可以使心律每分钟增加 25 次，而在老年人中每分钟心律只增加 10 次。

作为年龄相关的生物学改变现象，最大心律的变化被支持的更多证据是即使在剧烈的活动后，它也不能被明显改变。这也表明最大心律并不是体力活动水平年龄相关的衰退的次要后果。同时它也没有表现出是因为交感神经刺激缺乏引起的。因为血浆去甲肾上腺素和肾上腺素在正常老年人静息状态下都是增加的，而不是减少的。此外，在应激和劳累的状况下，这些儿茶酚安类激素会升高，甚至比在较小应激刺激下的青年升得更高。

或许作为降低的副交感神经系统输出和降低的对自律性应答反应的直接反应，心律变异性也明显下降。心律变异性是对顺势心脏节律变化的测量(或者是 R-R 间期)，这将导致在复杂性上的降低。这也许对它本身并不是很重要，但是它与生理储备的降低有很大关系。任何复杂性的丢失都可能引起老年人群和动物对外环境和内环境的耐受性的降低。此外，由于年龄而引起的复杂性的损失发生在大多数生理系统，并且可以被运动训练所干扰，而运动训练可以强身健体。

在密切注视的老年人群中，排除疾病所带来的潜在复杂影响，通过 24h 动态监测发现，房性早搏的患病率达到了 88%。因为上述现象与接下来 10 年发生心脏风险没有明显联系，所以它不能被认为是亚临床冠状动脉病。在运动实验中，年龄大于 80 岁的老年人有 50%以上会发生单纯性心室异位搏动。所以，发生心房或心室异位搏动的增加被认为是一个正常衰老过程。

(2)舒张功能：随着年龄增加而增长的左室硬度用侵入性技术第一次在年轻的和年老的小猎犬中得以描述。10 年后，相似的发现也利用侵入性技术在人类中得以证实。在这两种进步的同时，多普勒心动超声的问世使得我们可以用非侵入性手段评估左心室舒张期充盈度。所有的试验，包括来自于 Framingham 和 CHS 为基础的大型人口数据库都一致发现，在老年正常受试者中，舒张期左心室充盈度发生了实质性的改变。此外，在大鼠、狗和小鼠中，也发现了与年龄相关的类似变化。

在脉冲多普勒显示的年龄相关的变化中，人类的舒张期血流形态显示出早期的心室血流减少(E)和增加的晚期心房血流(A)，同时也减少了 E/A 的比值。Klein 等人通过证明与年龄相关的早期减速时间增加和等容舒张时间的增加从而扩大了这些发现。很多重要的参数在以前的文献和人口普查中并没有报道。正常的年龄相关性变化的发现对早期减速时间或许有显著的关系。因此这个参数可以预测固有的左心室硬度变化。此外，Klein 的报告还指出，在肺静脉血流中相似的年龄相关变化也存在，同时伴有收缩期血流速度的增加、舒张期血流速度的减少、心房血流速度峰值的增加以及收缩期前向血流的百分比。

众所周知，这些舒张期充盈的多普勒指数或许在多种疾病发生的早期就已经产生变化，而这些疾病在老年人中可能是常见的，或者是还未被认识到的。并且，它可以受大量的生理变化所影响，包括左心室质量和心律、收缩性和充盈状态，这些同时也受年龄因素的影响。因此有学者已经提出，多普勒舒张充盈指数年龄相关性改变是否只是他们的次要结果，另外它们的发生是否不依赖于心血管疾病和其他复杂的生理学变化。在一项老年和青年健康志愿者的实验中，严密监视他们的心血管疾病，结合多普勒心动超声、心室造影术和右心及左心房压力的侵袭性测量。老年和青年的受试组相互配对，用于左心室质量、体积、射血分数和射血后期室壁压力；左心房大小和心率；以及左心房和肺动脉、肺毛细血管气压和收缩期动脉压力。利用这些，多普勒可以检测出左心室充盈的典型年龄相关性改变。在单变量和多变量回归分析中，早期峰值和心房流速与任何可能的复杂变化都没有关系，每个年龄测量一次的结果被用于数据分析。补充试验结果显示多普勒充盈模式的改变是通过重力诱导改变左心室负荷，老年受试者的充盈模式与青年受试者始终是可以区分的。总而言之，这些研究表明，多普勒舒张期左室充盈度的改变是衰老的原始的生物学作用，是老龄化的人类心脏的本质表现，并且不能用其他生理学和病理学改变解释的。有时，生理学和病

理学改变常伴随着老龄化过程，并反应为左室舒张功能的变化。

由于正常健康的老年人的多普勒左室充盈会有变化，那么怎样的变化是异常的呢？首先，大型人口为基础的数据库提供了重要的数据，目前被广为推崇并在试验中应用。在CHS研究中，65—100岁的受试者没有心血管疾病的指征，其E/A比值的95%可信区间女性是0.65～1.45，男性是0.64～1.56。类似的结果在小一点的健康老年受试者组群试验（Framingham研究）中也被发现。因此，根据基础条件下的老年患者中获得的发现，除了此范围的可视为异常外，是与年龄无关的。其次，左心室充盈模式是非常有帮助的。特定的模式，例如假正常的和限制性模式，是非常容易与正常模式区分的。并且在老年人群中发现特定的模式对一些疾病具有特殊意义，因为这些不同多数来源于预期的模式。目前，二尖瓣环组织多普勒的引进对左室舒张功能的辅助非侵袭性鉴定具有非常重要的意义，因为瓣环速度的测量与心脏负荷有关。基于以上研究，可以发现年龄也改变了组织多普勒速度。遗憾的是，关于年龄相关的标准参考数据还相对缺乏。

在从大鼠心脏分离出的乳头肌细胞中，收缩模式和舒张模式的变化可以被清楚地观察到：较慢的力量输出和舒张，同时最大峰值力量没有变化。此外，对交感神经刺激引起的收缩性和松弛性（易于舒张）反应也随着年龄增长而降低。心脏的收缩和舒张受钙的影响。收缩时，少量的钙通过慢性L型通道进入细胞，并刺激线粒体（SR）内10～20倍钙的释放。主动舒张包括收缩后线粒体对钙的再摄取以及通过Na-Ca离子交换器和膜内的钙泵将钙排出细胞。90%的钙在线粒体内外循环。大鼠和小鼠老年心脏中线粒体再摄取钙的量会下降50%，而且老年人的心脏中线粒体中钙ATP酶泵的含量也会下降。这使心脏舒张减慢，从而导致线粒体为下一次收缩所储备的钙减少。在老年大鼠心脏中，其他钙流出是有相同程度代偿的，例如SL的钙ATP酶活性是增加的。

舒张期充盈的这种明显的年龄相关性改变还没有被完全确定。心房性奔马律（S4）在75岁以上的老年人体格检查中是经常见到的，这表明左心房收缩提供心室充盈增加。左心室生成和释放的脑钠肽（BNP）也随着年龄的增长而略有增加，这或许是对年龄引起的舒张功能改变的一种反应；然而，这也可能是因为年龄增长引起的肾清除这种肽的能力下降。改变的舒张期充盈度或许在正常老年受试者活动能力下降中发挥重要作用，表现为舒张性心力衰竭的阈值越低，老年人心力衰竭的预后越差。

通过基因治疗增加线粒体中钙ATP酶的含量，可以显著改善老年大鼠的心脏功能。舒张功能的年龄相关性改变也可以通过运动训练得到改善。老年大鼠经过踏车训练1～2个月，可以明显增加线粒体的钙的摄取和心脏的舒张功能。同样，受试者经过6个月的耐力训练，其早期充盈改变（依赖与主动舒张）也得到改善。此外，最近的数据表明，饮食规律的人的舒张功能比节食的人要好。同样的结论也在动物实验中得到证明。这种方法可能不是很实用，因为长达5年的限制热量摄入才会引起变化。

（3）收缩功能：在一些关于健康人群的研究中，通过对射血分数、缩短分数和纤维鞘的平均速度的等左室收缩性指标的检测发现，不存在年龄相关性改变。但心室壁运动异常不被考虑为一种正常现象，即使是在非常年老的人群中。在CHS研究中发现，在没有冠心病症状的人群中，意外室壁运动异常的女性患病率大约为0.4%，男性为0.5%。

年老的左心室的收缩性和舒张性的情况并不均一。在老年人群中，心脏部分心肌已经开始舒张时，其他的仍然处于收缩状态。因为左心室在充盈前的压力必须要低，所以延长的收缩可以缩短充盈的时间。

在一些关于主动脉流出的多普勒测量的年龄相关性改变已经被指出。主动脉流速的峰值、时间-速度积分和加速随着年龄的增长而降低。然而，这些与左室收缩功能有关的血流动力学参数也受心脏后负荷实质性的影响，并随年龄的增长而上升。

最近的一个报道指出收缩性和舒张性可以反映多巴酚丁胺类疾病。

（4）年龄相关性改变对静息的心血管功能的影响：如前言中所述，年龄增加可以使一个人对内环境紊乱的耐受力降低，尤其在心血管系统中表

现更明显。例如，随着年龄的增长，心肌梗死后发展为心力衰竭的患病率和病死率都会明显增加。然而，动脉粥样硬化和心肌梗死本身的发病机制与正常衰老并没有关系。这种对因梗死引起全身应激的反应受损是因为衰老过程。与此结果一致，实验性梗死的大鼠和小鼠死亡率随着年龄的增长而增加。我们认为身体储备透支的复杂因素或许是维持稳态的代偿抑制不能正常发挥作用的原因。

同样，老年人耐受急性高血压的能力也很低。老年大鼠(18 个月龄)和成年大鼠(9 个月龄)因大动脉收缩而使后负荷增加，老年大鼠的直接早期反应基因信号是减弱的。压力负荷过大时骨骼肌的肌动蛋白的表达是下降的，而且大部分肥大模型的骨骼肌肌动蛋白的表达要比心脏肌动蛋白表达早出现。心房肽刺激肾排出水和盐。心房肽(ANP)只在正常青年人心脏的心房表达，但是当在心室发现有 ANP 时，它是应激和代偿的标记物。在老年大鼠中，心室内 ANP 升高到基线水平，而且附加应力也不会再刺激它。这说明在老年大鼠中，肥大反应已经是部分年龄因素引起的，所以它不会对急性应激有反应。

然而正常心脏与经历过缺血的心脏不同，年轻心脏可以对缺血适应，但是老年心脏却不行。如果年轻心脏反复暴露于短暂偶发的缺血，它将可以耐受更长时间的缺血，而且其损伤性后果很小。这可能是因为体内热休克蛋白水平的升高，打开 ATP 调控的钾通道，从而刺激 TNF-α 并激活抗氧化酶。老年心脏没有这种适应可能是造成心肌梗死后病死率高的原因，但是运动训练、热量限制和某些生长因子对它有所减轻。

对一些作用于心脏的药物的敏感性降低，包括阿托品、多巴酚丁胺和其他 β-肾上腺素能试剂。在老年人群中，这些药物可能需要更高的剂量才能达到预期的治疗效果。充血性心力衰竭变得越来越普遍，其患病率超过 10%，而且成为住院和医疗保险最常见的原因。伴有正常的射血分数的心力衰竭综合征在老年人中最常见，这似乎是因为舒张功能的年龄相关性变化或高血压和其他疾病导致的心肌和动脉的改变所引起的。

血管和心脏的年龄相关性改变并不是他们本身所产生的疾病，但是，因为其顺应性的变化，收缩期高血压变得非常普遍。最终这些变化的结果使得老年人的 CVS 在存在其他创伤时变得更容易失代偿。

(5)运动过程中年龄对心血管反应的作用：如果在静息状态或适度应激(例如注入多巴酚丁胺)下年龄增长都会影响心血管性能，那么在运动过程中的这种印象应当会更显而易见。这种现象的确存在。运动能力可以用运动中的最大耗氧量($VO_{2max}$)来客观评价。已经证实正常的衰老不可避免的伴随着 $VO_{2max}$ 的降低。但是具体 $VO_{2max}$ 开始下降的年龄还不清楚，结果可能是多样性的并在成年早期开始出现。$VO_{2max}$ 的下降与性别和体格变化无关。下降幅度每 10 年为 3%～8%，运动可以使其下降缓慢，但不能完全抑制或逆转其变化。

来自于 1998 年 Baltimore Longitudinal 关于衰老的研究(BLSA)结果，其作者指出如所示的最小幅度的 $VO_{2max}$ 变化(3%)主要是因为肌肉数量的丢失。另外，一个被经常引用的 1994 年用来自 BLSA 的受试者做的研究结果指出，这些年龄相关性的 $VO_{2max}$ 下降的横断面评价事实上有可能过高评价了纵断面的下降，而这种纵断面的下降在多重运动心脏功能的检测中(包括心排血量)都是相对温和的，甚至是被衰老所隐藏的。然而，结合之前其他所有研究结果，这一结果实际上是有不同的(表 74-4)，而这个不同归因于严密的观察。可是后来的一份 2005 年的大量受试者检测的 BLSA 报告中指出，无论是久坐的还是有良好训练的，经过 7.9 年的随访发现，事实上老年人群中运动能力($VO_{2max}$)的下降比先前对其的评估更迅速更强烈。此外，另外一份 1955 年 BLSA 研究的结果表明，与 1984 年的原始研究相比，男性和女性都的确存在与年龄相关的运动时心排血量的下降，$VO_{2max}$ 下降幅度为 40%。这与来自其他研究的结果一致。因此，至今衰老与心血管性能和储备能力，包括最大心排血量之间的关系仍没有达成共识，甚至在健康的情况下。

表 74-4 年龄对最大运动量时心血管功能的影响

| 研究者 | 研究人数 | 性别 | 年龄范围（岁） | 运动测试 | 方法 | 耗氧量（ml/min） | 耗氧量（ml/kg·min） | 每时期变化 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | HR（b/min） | CO（L/min） | CI（L/min·$m_2$） | SV（ml） | AVO（ml/L） | SVR（U） | SBP/DB（mmHg） |
| Granath（1964） | 39 | M | 16−83 | CY，supine | IA | −124 | — | −5.6 | −1.12 | — | −3.5 | +0.12 | — | — |
| | 15 | M | | CY，sitting | F<br>IA<br>F | −117 | | −5.0 | −1.12 | | −4.6 | +1.79 | | |
| Hossack（1982） | 98(12)<br>104 (11) | M<br>F | 20−73<br>20−70 | TR<br>— | F<br>F | −290<br>−191 | −4.6<br>−4.4 | −10.7<br>−6 | −1.35<br>−0.53 | −0.82<br>−0.6 | −2.2<br>−0.9 | +1.79<br>— | —<br>— | +0.8/+1.3<br>— |
| Hjggen-botham（1986） | 24 | M | 20−50 | CY，sitting | F | | −3.1 | −11.2 | −1.32 | −0.9 | — | +0.07 | — | — |
| Kitzman（1989） | 82 | M+F | 20−72 | CY，sitting | IAF | −200 | — | −10 | −1.5 | −0.75 | −5 | +0.02 | 1.41 | +7.5/+1.2 |
| Julius（1967） | 54 | M+F | 18−69 | CY，sitting | IA<br>DD | −235 | — | −9 | −1.26 | −0.72 | −2.9 | −0.55 | 1.34 | +9.0/+1.2 |
| Conway（1971） | 27 | M+F | 20−65 | CY，sitting | IA<br>DD | −125 | — | −7.3 | −0.97 | — | −2 | −0.23 | 1.41 | +16.0/+6.0 |
| Rodehef-fer（1984） | 61 | M+F | 25−79 | CY，sitting | EGNA | — | — | −0.5 | −0.5 | −0.3 | +3.4 | — | 0.4 | +3.3/+2.0 |
| Miyamura（1973） | 147 | M | 17−54 | CY | R | −272 | −3.8 | −2.4 | −1.4 | — | −6.5 | −4.64 | — | — |
| Ogawa（1992） | 27<br>28 | M<br>F | 23−68<br>20−72 | TR<br>TR | R<br>R | −240<br>−200 | −3.6<br>−3 | −4.6<br>−4 | −1<br>−0.7 | —<br>— | −2.8<br>−1.2 | −0.36<br>−0.31 | —<br>— | —<br>— |

（续 表）

| 研究者 | 研究人数 | 性别 | 年龄范围（岁） | 运动测试 | 方法 | 耗氧量（ml/min） | 耗氧量（ml/kg·min） | 每时期变化 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | HR（b/min） | CO（L/min） | CI（L/min·m₂） | SV（ml） | AVO（ml/L） | SVR（U） | SBP/DB（mmHg） |
| Fleg (1995) | 121 | M | 22－85 | TR | EGNA | — | — | －9 | — | －0. 36 | ＋2.0 | — | 0.3 | ＋1. 2/＋3.0 |
| | 79 | F | 22－86 | TR | EGNA | — | — | －5 | — | －0. 52 | －1.7 | — | ＋0.9 | |
| Beere (1999) | 23 | M | 21－74 | CY | IA F | －142 | －2.6 | －8.7 | 0.77 | — | ＋0.9 | －0. 35 | ＋0. 63 | ＋2. 6/1.2 |

AVO. 动静脉氧分压差；CY. 循环；TR. 平板试验；$VO_2$. 氧摄取量；其他缩写见表 74-3；

（Adapted/updated from Kitzman DW. Aging in the heart. In：Developments in Cardiology，GL Freeman，ed. Orland，W. B. Saunders 1994，pp 3-16.）

利用氧的菲克原理，我们认为只有一定数量的因子可以对 $VO_{2max}$ 的下降有反应。以下是详细说明：

$VO_2$＝心排血量×动静脉氧分压差

心排血量＝每搏量×心率

每搏量＝舒张末期容积－收缩末期容积

动静脉氧分压差（AVO）是由大量非心脏因素决定的，包括外周血管和骨骼肌的数量以及代谢功能。因此，如果 $VO_{2max}$ 随衰老而降低，那么在运动过程中，也必定存在心排血量或 AVO 或两者都有的降低峰值。

测量运动过程中健康人群的心排血量是件困难的事情。研究者用很多种方法，包括直接 Fick 法（可能是最可靠的）、染料稀释法、平衡门血管造影术和再通气法（表 74-4）。每种方法都用多种不同的技术来测量心排血量。然而，通过血氧定量法对 AVO 的直接检测是非常准确和可靠的。大多数测量最大运动中 AVO 的研究者指出，相对于青年人，老年人的 AVO 没有明显的不同或增加。通过简单的数学计算，结果表明 $VO_{2max}$ 的年龄相关性下降是心排血量减少所致的。这一结果实际上已经被所有研究者所报道。

最大的现代发表的研究运用侵入性技术，为了直接测量 Fick 方程式中需要的健康受试者的所用数据，其年龄跨度已被 Higginbotham 等人报道。受试人群患冠心病的概率很低，因为他们的年龄均小于 50 岁，都是无症状的志愿者，有运动过程中正常的心电图和放射性核素血管图。但是甚至在短年龄区内 Higginbotham 等人也发现，用 Fick 方法得到的最大心排血量是显著降低的。这些正常受试者 $VO_{2max}$ 和心率都像预期的一样存在年龄相关的降低。每搏量用心排血量除以心率得到。心排血量用金标准方法测量即从系统动脉和肺动脉抽取血样，测量 $VO_2$，并用另外一种高保真性技术（体内肺动脉导管热稀释法）加以验证。他们发现心排血量、射血分数和舒张末期容积随着年龄增长并不改变或有轻微降低趋势。因此这种建立起来的最大心律的年龄相关性的下降可以解释最大心排血量的下降，虽然每博排血量是不变的。类似的结果也已经在其他对老年受试者的研究中得以验证，包括男性、女性和小猎犬中。此外，在年龄超过 60 岁的老年人中用一种侵入性的实验也证实了这一结果。此年龄的对照组为 20 岁的正常受试者，如图 74-1 所示。这些数据显示心排血量和系统性 AVO 与青年人群受试者相比，都在老年人群中有所下降，他们的 $VO_{2max}$ 年龄相关性下降幅度大概是 28%。

因此，降低的 $VO_{2max}$ 和运动能力看上去与年龄有关，而且主要是由于运动过程中减少的心排血量所造成的。心脏应当对与年龄相关的运动受限有反应，这一点是不奇怪的，因为有人发现与心排血量相比，骨骼肌能提供强更的工作能力。这种运动过程中年龄相关性降低的主要机制是最大心律的年龄相关性降低。降低的最大运动心律是非常普遍的，这也与基础生物年龄标准是相符的。它的机制目前还不清楚，但是部分原因是由于与 β 肾上腺素的敏感性下降有关。虽然减少的最大心律是老年受试者中最大运动心脏排血量和耗氧量降低的主要机制，但是因为先天性、完全性心脏传导阻滞或者 β 肾上腺素阻断作用，年轻的受试者的运动心律也受限，通过 Frank-Starling 反应（增加舒张末期容积）心每搏量是减慢心率的代偿作用。年龄对舒张末期容积和运动中 Frank-Starling 作用的机制至今还不清楚，但是反复用侵入性技术研究的人群实验结果显示其不随着年龄的改变而改变，同时来自于另一组实验结果表明，在最大运动时的舒张末期容积是随着年龄的增长而增加的，当然也有实验指出它是不增加的。然而，关于最大运动每搏量的大部分研究认为，老年受试者的最大运动每搏量与年轻受试者相比，既没有变化，也没有轻微下降。这项试验也包括了 BLSA 实验中的女性受试者。Frank-Starling 储备的年龄相关性下降，与在老年人中观察到的增加的左室舒张期硬度是一致的。

老年人群中下降的每搏量可能是因为舒张末期容积增大，也可能因为舒张末期容积减小。在大部分的实验研究中，与年轻的受试者相比，老年人群中在最大运动量时左心室收缩末期容积是增高的，而射血分数是降低的。因此，收缩期左心室储备功能也是随着年龄的增长而降低的。减少的每搏量部分也是因为增加的后负荷。与年轻健康受试者相比，收缩压、主动脉阻力和全身血管阻力在老年人的运动过程中是升高的；当将后负荷考虑在内时，老年受试者的最大心排血量与青年受

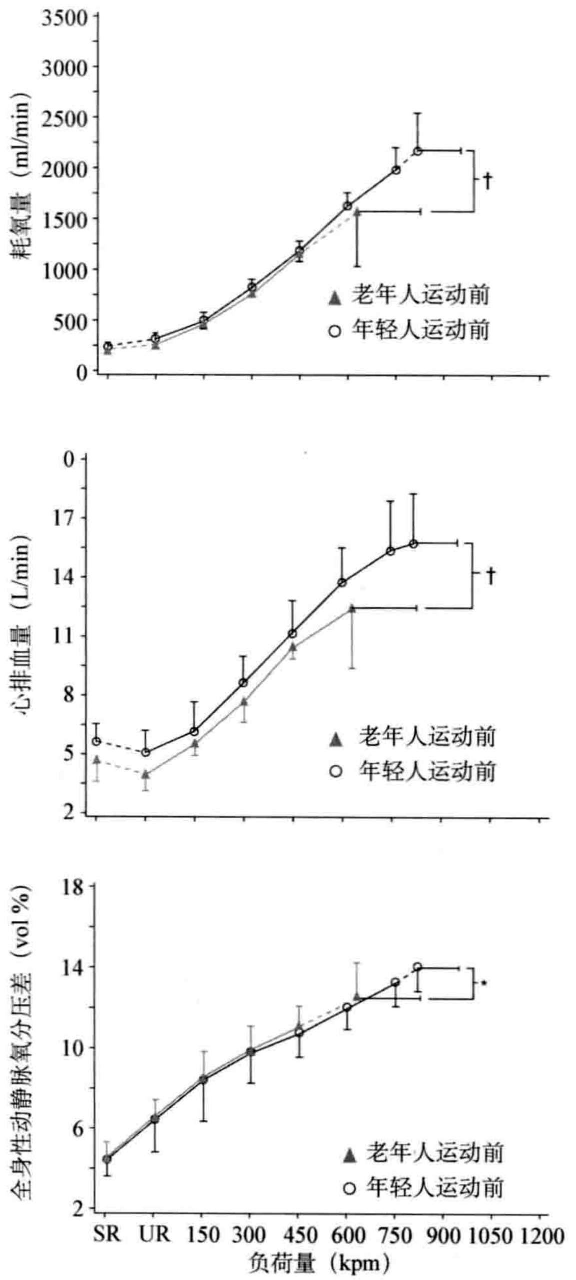



图 74-1　**用呼出气体分析耗氧量，用直接 Fick 技术检测心排血量并直接检测老年健康志愿者和青年人健康志愿者在最大运动量时的系统动静脉的 supine rest(SR)和 upright rest(UR)。需要注意的是与青年人相比，老年健康志愿者的所有指标都有实质的显著的降低，包括最大心排血量。**+ $P<0.01$* $P<0.05$(Modified from Beere PA, Russell SD, Morey MC, et al. Circulation. 1999; 100; 1085-1094.)

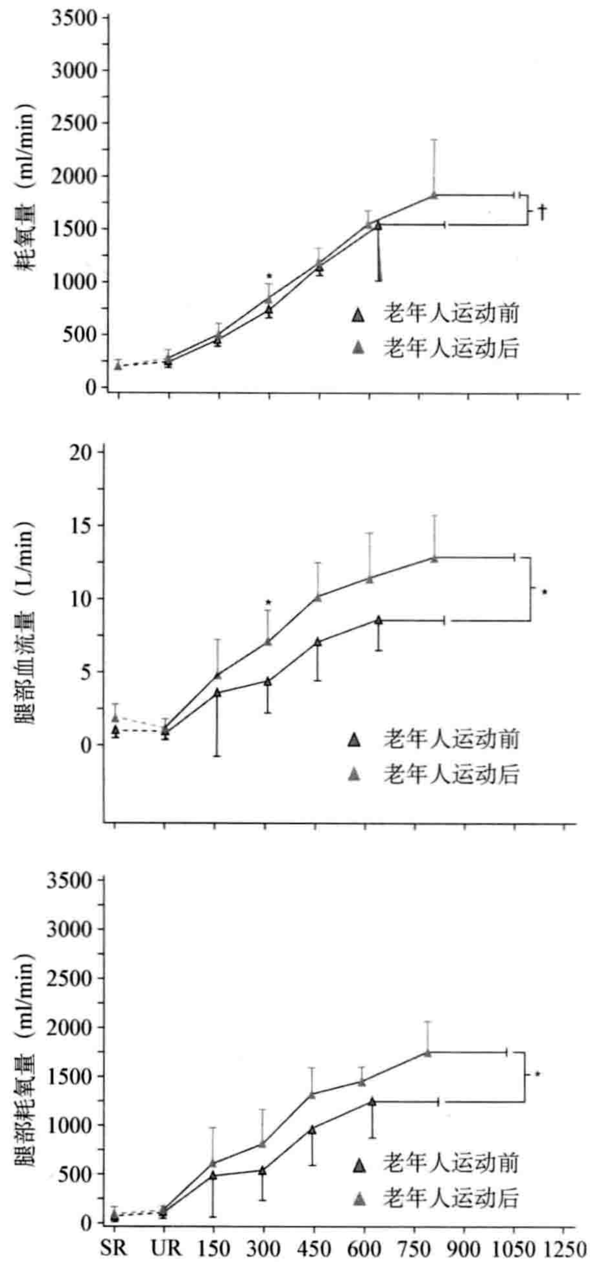



图 74-2　**通过留置导管测量腿部血流，通过对老年健康志愿者运动前和运动后的 supine rest(SR)和 upright rest(UR)以及运动中呼出气体的分析测得耗氧量。运动训练后，最大身体耗氧量增加 28%，伴随着运动中腿部血流和耗氧量增加 50%。**+ $P<0.01$, * $P<0.05$(Modified from Beere PA, Russell SD, Morey MC, et al. Circulation. 1999; 100; 1085-1094.)

试者是相似的。

在对患有冠心病的老年患者评估中，尤其是那些做过血管造影术的患者，研究发现健康的老年人群的左心室射血分数在静息到最大运动量的过程中并没有像年轻人那样显著增加。事实上，老年男性的反应相对平稳，而老年女性则有轻微降低的这种现象被考虑为是正常的。然而重要的是要认识到室壁运动正常的出现是不正常的，即使射血分数存在轻微的非特异性的降低。

关于周围心血管功能与衰老之间关系的信息目前知之甚少，包括系统性动脉功能，这是向运动中的肌肉提供血养所必需的。Beere 等人对之前的工作进行展开研究，利用儿科的肺动脉管热稀释法插入骨静脉，以获得对大腿的动脉血流耗氧量和 AVO 最好的有效的测量。他们的发现指出，除了减少的最大运动心排血量以外，老年男性也存在运动时腿部血流量的减少。如图 74-2 所示，这项研究也重复了对运动训练后中央和周围心血管功能的详细测量。他们的结果证实了大量之前研究者的发现，即运动训练可以提高 $VO_{2max}$（>15%），从而逆转一些体力活动能力的年龄相关性下降。此外，他们还发现经过运动训练的老年受试者人群其运动能力提高的主要机制是其腿部血流的明显改善。

## 四、总　结

正常的衰老是伴随着心脏和血管在解剖和生理上的实质性改变。目前在大多心血管功能方面，包括心排血量和血流量分配，其储备能力都显著降低，而在运动和应激过程中表现得更为明显。

心脏和血管的解剖生理学年龄相关性改变有不同程度的重要意义。一些可能没有实际的功能意义，而另一些可能是衰老的伴随现象。其他例如在运动过程中的主动脉和室间隔的增厚和心脏功能的减弱反应可能会看起来像疾病。一些与年龄有关的研究发现，在老年人的心脏中，例如老年人的淀粉样变性和钙沉积环，是因为对疾病过程缺乏理解，而不是因为衰老。根据当前可供参考的信息，经常无法区别是衰老的作用还是疾病的作用，尤其是在非常年老的心脏中。然而，许多年龄相关性改变使临床疾病更易发生，这种说法是合理的，其中老年人心血管功能失调较易发生，包括充血性心力衰竭、高血压性肥厚性心肌病、瓣膜狭窄及反流、收缩期高血压、室上性心律失常以及传导障碍。对这些年龄相关性变化和普遍的生物衰老原则的认识将有助于研究者在实验研究设计中避开可能的错误，也可以帮助临床医师正确地处理老年患者。

因为这些心血管功能和运动年龄相关性改变是可以改善的，并且已经被证明通过运动训练后是可以被阻止和逆转的，所以保持常规的有规律的体能训练对改善衰老对心血管功能的不良影响有重要的战略意义。

## 参考文献


[1] Aviv H, et al. Age dependent aneuploidy and telomere length of the human vascular endothelium. Atherosclerosis.2001;159(2):281-287.

[2] Avolio AP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation.1983;68(1):50-58.

[3] Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. Arteriosclerosis.1986;6:166-169.

[4] Bharati S, Lev M. The pathologic changes in the conduction system beyond the age of ninety. Am Heart J.1992;124(2):487-496.

[5] Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, Maron BJ, Green MV. Effects of aging on asynchronous left ventricular regional function and global ventricular filling in normal human subjects. J Am Coll Cardiol. 1988;11:50-58.

[6] Cooper LT, Cooke JP, Dzau VJ. The vasculopathy of aging. J Gerontol Biol Sci.1994;49:B191-B196.

[7] Craft N, Schwartz JB. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. Am J Physiol.1995;268:H1441-H1445.

[8] Davidson WR Jr, Fee EC. Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coro-

nary artery disease. Am J Cardiol. 1990; 65: 1454-1458.

[9] Davis KM, Fish LC, Minaker KL, Elahi D. Atrial natriuretic peptide levels in the elderly: differentiating normal aging changes from disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1996; 51: M95-M101.

[10] DeSouza CA, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. Circulation. 2000; 102(12): 1351-1357.

[11] Ford GA. Ageing and the baroreceptor. Age Ageing. 1999; 28: 337-338.

[12] Jones MR, Ravid K. Vascular smooth muscle polyploidization as a biomarker for aging and its impact on differential gene expression. J Biol Chem. 2004; 279(7): 5306-5313.

[13] Katzel LI, Sorkin JD, Fleg JL. A comparison of longitudinal changes in aerobic fitness in older endurance athletes and sedentary men. J Am Geriatr Soc. 2001; 49: 1657-1664.

[14] KitzmanDW. Normal age-related changes in the heart: relevance to echocardiography in the elderly. Am J Geriatr Cardiol. 2000; 9: 311-320.

[15] Kitzman DW, Edwards WD. Mini-review: age-related changes in the anatomy of the normal human heart. J Gerontol. 1990; 45: M33-M39.

[16] Lakatta EG. Cardiovascular system. In: Masoro EJ, ed. Aging: Handbook of Physiology. New York, New York: American Physiological Society; 1995.

[17] Lakatta EG, Sollott SJ. Perspectives on mammalian cardiovascular aging: humans to molecules. Comp Biochem Physiol. 2002; 132: 699-721.

[18] Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. Circulation. 2002; 105: 334-340.

[19] Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. Circulation. 1993; 88: 116-126.

[20] Li Z, Cheng H, Lederer WJ, Froehlich J, Lakatta EG. Enhanced proliferation and migration and altered cytoskeletal proteins in early passage smooth muscle cells from young and old rat aortic explants. Exp Mol Pathol. 1997; 64(1): 1-11.

[21] Liu L, Azhar G, Gao W, Zhang X, Wei J. Bcl-2 and Bax expression in adult rat hearts after coronary occlusion: age-associated differences. Am J Physiol. 1998; 275: R315-R322.

[22] Longobardi G, Abete P, Ferrara N, et al. "Warm-up" phenomenon in adult and elderly patients with coronary artery disease: further evidence of the loss of "ischemic preconditioning" in the aging heart. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000; 55: M124-M129.

[23] Matsushita H, et al. eNOS activity is reduced in senescent human endothelial cells: preservation by hTERT immortalization. Circ Res. 2001; 89(9): 793-798.

[24] Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertens. 2005; 18(1 Pt 2): 3S-10S.

[25] Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. 4th ed. New York, New York: Oxford University Press; 1998.

[26] Nitahara JA, Cheng W, Liu Y, et al. Intracellular calcium, DNAase activity and myocyte apoptosis in aging Fischer 344 Rats. J Mol Cell Cardiol. 1998; 30: 519-535.

[27] Novelli M, et al. Effects of life-long exercise on circulating free fatty acids and muscle triglyceride content in ageing rats. Exp Gerontol. 2004; 39(9): 1333-1340.

[28] Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart, myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res. 1991; 68: 1560-1568.

[29] Olsen H, Vernersson E, Lanne T. Cardiovascular response to acute hypovolemia in relation to age. Implications for orthostasis and hemorrhage. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000; 278: H222-H226.

[30] Rivard A, Fabre J-E, Silver M, et al. Age-dependent impairment of angiogenesis. Circulation. 1999; 99: 111-120.

[31] Spagnoli LG, et al., Aging and atherosclerosis in the rabbit. 1. Distribution, prevalence and morphology of atherosclerotic lesions. Atherosclerosis. 1991; 89(1): 11-24.

[32] Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 153-156.

[33] Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Circulation. 1993;88:1456-1462.
[34] Vaitkevicius PV, et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(3):1171-1175.
[35] vanderLoo B, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. J Exp Med. 2000;192(12):1731-1744.
[36] Wang M, et al. Aging increases aortic MMP-2 activity and angiotensin II in nonhuman primates. Hypertension. 2003;41:1308-1316.
[37] White N. The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age in men. Circulation. 1950;1:645.

# 第75章　老龄化与动脉粥样硬化

原著　Susan Cheng, Susan M. Bell, Susan J. Zieman
译者　高海青



动脉粥样硬化比其他疾病带给人类更重的负担。随着年龄的增长，冠心病、脑血管疾病、外周动脉疾病（PAD）和动脉瘤的发病率和流行程度逐渐升高，其危险程度更为明显。因此，相对于年轻人来说，心血管疾病在老年人中的发生发展更为严重。既然对于冠心病来说，年龄是最强大的独立危险因素，老龄化诱发动脉粥样硬化性疾病的发病机制变得清楚了，这也变成在老年人中预防和治疗动脉粥样硬化疾病的最佳策略。

迄今为止，从基础到流行病学的研究表明，老龄化通过各种因素来加速动脉粥样硬化性疾病（图75-1）。首先，老龄化引起的生物学变化增加动脉粥样斑块的脆性。其次，增长的年龄延长了暴露于已知冠心病危险因素的时间，从而增加了冠心病危险因素的影响。最后，老年人有更多的并发症，这可能造成或加剧了动脉粥样硬化的严重性，尤其是对于创造或维持致炎性生物环境的条件。

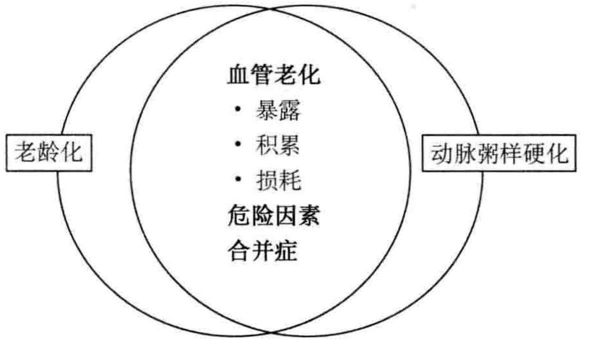



**图75-1　老龄化与动脉粥样硬化交叉关系概图**

和年轻人相比，老年人的动脉粥样硬化病的临床表现具有多样性。多种致病因素在一生中对老化的血管有各种各样的影响（图75-2）。因此，血管老化在诱发老年人动脉粥样硬化中具有始动和突出的作用。除了传统和非传统的危险因素，本章重点介绍血管老化如何加强和加快老年人动脉粥样硬化的发展。

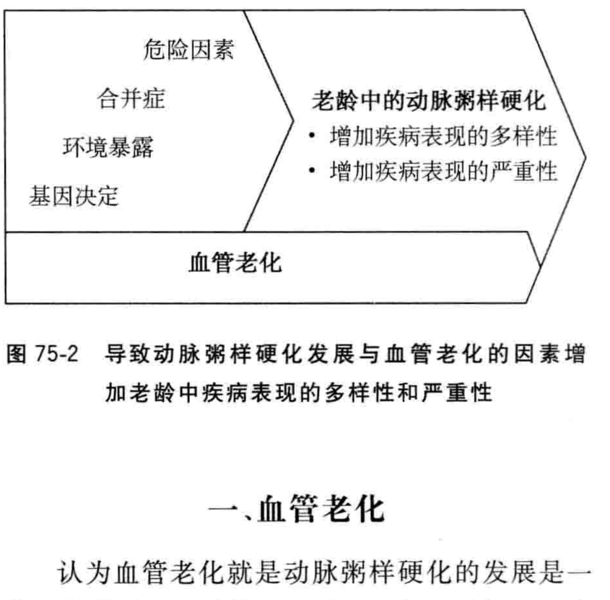



**图75-2　导致动脉粥样硬化发展与血管老化的因素增加老龄中疾病表现的多样性和严重性**

## 一、血管老化

认为血管老化就是动脉粥样硬化的发展是一种常见的误解。虽然大部分60岁（75%）以上个体在解剖学上具有临床意义的冠状动脉的狭窄（75%），但是至少还有25%这个年龄组的人只有轻微或无明显冠状动脉斑块造成的负担。然而，年龄相关血管的变化以及细胞和分子因素在其背后的发展，确实增加了老化血管到动脉粥样硬化的危险（表75-1）。

动脉血管的基本结构由三层组成，每层都被一层独特的弹性膜分开。内膜位于最里层，由一层位于胶原蛋白和其他细胞外基质（ECM）所组成的细胞基底膜上的单层内皮细胞组成。中层主要由在富含弹性的细胞外基质骨架中的平滑肌细

胞组成。胶原蛋白，弹性蛋白、糖蛋白和蛋白多糖组成细胞外基质。最外层的外膜含有疏松的胶原纤维以及营养血管(血管供应血管本身)、神经末梢、成纤维细胞和肥大细胞。

随着年龄的增长，动脉壁结构也发生变化，但这不是导致动脉粥样硬化的必然条件。与老化有关的形态学变化可以包括血管直径的增加、内中层增厚、平滑肌细胞增生肥大和胶原增加、纤维化和动脉壁钙化。在其他易患因素存在的情况下，这些进展变化具有年龄依赖性，但是具有个体差异。类似的动脉改变在早期的心脏移植和各种血管炎中可以观察到。

真正的动脉粥样硬化(根据定义)需要存在一个由细纤维帽覆盖的粥样斑块。一个粥样斑块是由内膜的泡沫细胞(吞噬脂蛋白的巨噬细胞)、增生的平滑肌细胞(从中膜迁徙而来)和细胞外基质组成。关于朝鲜战争中伤亡的战士尸检报告显示，动脉粥样斑块形成的最初阶段可发生在生命早期。三个主要相互关联的主题揭示了血管老化如何诱发动脉粥样生物学变化(图 75-1)。首先，暴露于各种生理和代谢应激中随着时间的推移可以改变正常的途径和进程。其次，代谢副产物的逐渐堆积能影响动脉结构和功能。最后，时间依赖产生的基本动脉组分和适应性以及动脉的修复机制可以导致其功能障碍，进而促进动脉粥样硬化。本节详细描述其中的每个专题。

表 75-1 血管衰老及动脉粥样硬化常见基本病理变化

| 分层 | 分子 | 细胞 | 结构 | 动态变化 |
|---|---|---|---|---|
| 内皮细胞 | ROS↑<br>NOS 解偶联<br>总 NO 及游离 NO↓<br>黏附分子表达↑ | 血管生成↓<br>内皮细胞衰老<br>祖细胞衰老 | 通透性↑ | 血管反应性↓<br>对剪切力敏感性↑ |
| 内膜 | ROS↑<br>MMP 水平及活性↑<br>黏附分子表达↑<br>亚硝酸盐和硝酸盐↑<br>ACE 活性↑<br>AT-II 活性↑<br>TGF-B↑ | SMC 增殖↑<br>SMC 衰老 | 厚度↑(平滑肌细胞增殖及基质沉积)<br>血管直径↑<br>基膜通透性 | 对机械应激敏感性↑ |
| 中膜 | 白细胞介素↑<br>晚期糖基化终末产物↑<br>胶原↑<br>弹性蛋白↓<br>黏连蛋白↑<br>氨基葡聚糖↑ | SMC 增殖及迁移<br>SMC 肥大<br>SMC 衰老<br>SMC 衰老 | 厚度↑<br>血管直径↑<br>胶原交联键<br>弹性蛋白破坏<br>胶原纤维↑<br>纤维化 | 硬化↑<br>弹性和顺应性↓ |

ROS. 活性氧族；NOS. 氧化亚氮合酶；NO. 氧化亚氮；MMP. 基质金属蛋白；ACE. 血管紧张素转化酶；AT-Ⅱ. 血管紧张素Ⅱ；TGF-β. 转化生长因子-β；SMG. 平滑肌细胞

1. 暴露 虽然生物学年龄和实际年龄不一定等价，特别是有关血管生物学，时间的载体是老化的过程(图 75-2)。因此，长期接触特殊应激一段时间和年龄相关的病理过程有关。这些应激包括反复暴露于机械水平的应力和剪切力、持续分子水平上的氧化应激。应激诱导的血管变化在一些个体上加速动脉粥样硬化。

剪切力随着时间的推移导致血管损伤，尤其是血管分叉和拐弯处，这里也是粥样斑块形成的地方。内皮细胞受到慢性剪切力可以导致其生理变形，并改变细胞内的活动。具体来说，层流应激可以上调内皮型氧化亚氮合酶(eNOS)，此酶可产生氧化亚氮(NO)。虽然剪切力随着年龄的增加而增加，但是总 eNOS 活性在老年小鼠中要低

于年轻小鼠:这一点也影响了受损内皮依赖的血管扩张。细胞因子刺激诱导型 NOS 活性,可能对 eNOS 本身产生的负反馈要多于诱导的 NOS 水平。年龄相关的血管内皮功能障碍的特征是血流量增加引起的小动脉扩张能力下降。在健康老年人中,外源性硝酸的摄入改善内皮功能部分是由于内源性 NO 生成受损。内皮细胞几乎在动脉粥样硬化过程中的每一步都起着关键的作用,包括斑块形成、血小板黏附和聚集、细胞迁移和扩散。因此,这些功能障碍在动脉粥样硬化中起着关键作用。在这样一个恶性循环中,动脉粥样硬化进一步损伤内皮细胞功能(图 75-3)。

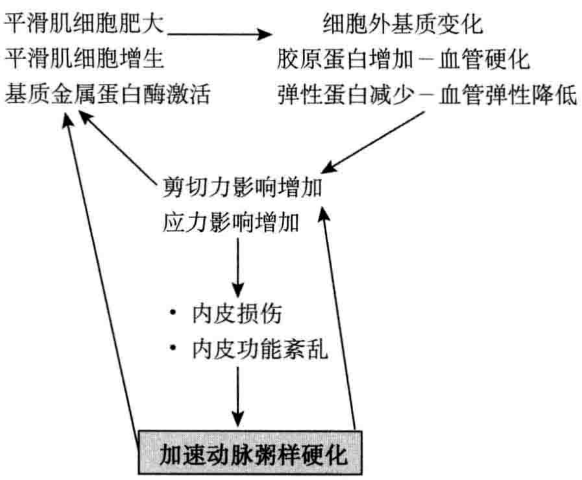



**图 75-3 动脉壁慢性暴露于剪切力和应力影响导致血管老化和动脉粥样硬化**

类似于剪应力,慢性生物力学应激也可以通过激活血管内皮细胞机械感受器影响内皮细胞功能,从而将物理刺激转化为生物学信号。在体外,反复暴露于应力的内皮细胞 eNOS 表达和 Akt 和 NO 信号减少,脉动拉伸还刺激平滑肌细胞肥大和增生。受刺激的平滑肌细胞合成疏松的细胞外基质。机械牵拉也激活基质金属蛋白酶(MMPs). 其中一些增生,有些则是破坏的。不均衡的基质金属蛋白酶亚型激活造成血管重建,包括纤维化,从而增加动脉硬度并使弹性降低,这些变化加剧了剪切力和应力对血管壁的影响(图 75-3)。

在分子水平,ROS 增强的氧化应激是血管老化和动脉粥样硬化形成的共同原因。20 世纪 50 年代自由基衰老理论提出氧化代谢产物(尤其是 ROS)导致核酸、蛋白质和脂质的一系列不良反应。接触有毒的氧化作用导致细胞和组织功能障碍,最终导致疾病和死亡。活性氧作用于动脉粥样硬化的每一步。在老年血管中,活性氧的作用被放大(图 75-4)。活性氧加速脂质氧化,进而加速很多动脉粥样硬化性步骤,包括炎症细胞刺激,平滑肌细胞、单核细胞和巨噬细胞生长因子的释放,减少氧化亚氮合酶调节血小板活性,金属蛋白酶形成、细胞因子释放、肾素血管紧张素激活。

相应地,氧化低密度脂蛋白(LDL)促进不稳定斑块破裂;反之,阻断氧化低密度脂蛋白受则体阻止动脉粥样硬化的发展。

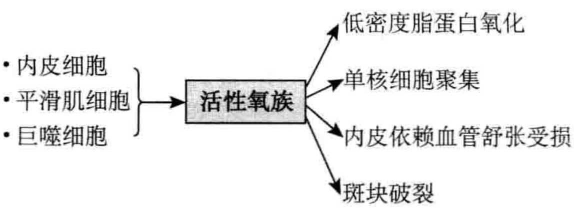



**图 75-4 活性氧簇几乎在动粥样硬化每一过程中都有影响**

2. 积累 随着年龄的增长,时间向量允许代谢副产物在血管壁的堆积,这对血管结构不利。这个典型的例子是氧化的脂质在血液中的累积及其随后粥样斑块相互作用,沉积到斑块中。随着时间的推移,正常和不正常的胶原蛋白以及被上调的胶原酶引起的断裂和磨损的弹性纤维在动脉壁中累积。此外,经常发生的炎症过程导致血管纤维化。这些变化均降低了动脉顺应性。

细胞膜通透性中断促进 SMC 增殖和从中膜到内膜的增殖,如同刺激动脉粥样硬化的免疫和炎症细胞的转移。随着时间的推移,晚期糖基化终产物(AGEs)的渐进性累积对结构性和功能性病理变化有很大的作用。AGEs 是来自于糖化蛋白之间形成的不可逆的键。时间和高糖浓度加重在老龄化和糖尿病中的这样的反应。

随着时间的推移,长寿命的蛋白质(胶原蛋白)对糖基化最敏感,而且一旦交联,更不易被普通水解从而堆积。从结构上看,AGEs 交联的动脉胶原顺应性减少,有助于年龄相关的中央血管的硬化。同样的,在心脏中,AGE 交联的心肌胶

原纤维导致心室硬化。

除了他们对血管结构的影响，AGE淬灭NO，刺激活性氧的形成，有利于炎性分子和细胞的聚集，促进纤维化。这些变化使动脉壁易患粥样硬化。AGE的受体(RAGE)位于内皮细胞、平滑肌细胞。

AGE和RAGE的相互作用调节一系列的分子级联反应，导致血管炎症、纤维化、血管通透性，改变信号的传递。因此，时间和年龄依赖产生的AGEs(尤其在糖尿病中)好像对老龄化相关的内皮功能不良、血管壁增厚、动脉僵硬、炎症和纤维化、再狭窄和动脉粥样硬化有重要的作用。

低密度脂蛋白也是AGE的一个靶目标，导致降低LDL受体的摄取、LDL氧化，增加巨噬细胞吞噬的易感性，所有这些都导致泡沫细胞和动脉粥样硬化斑块的形成。

3. 损耗　第三个年龄相关导致动脉粥样硬化的因素是为了适应与年龄密切相关的结构的动态的和分子的改变而进行的修复或代偿的生物过程的能力降低。

一个老龄化的标志是细胞老化，也称为细胞衰老。细胞衰老的确切定义仍存在争议，它通常被描述成不可逆转的阻滞细胞分裂周期的复制，以致细胞不再分裂。在生物体内，细胞分裂的数目和生物体的预期寿命有关。除了扁平和扩大的形态，衰老的细胞表达一组特定的基因，包括细胞周期负调节因子，如p53和p16。从早衰综合征患者中培养的细胞具有较短的生命周期。Werner综合征和Hutchiinso-Gilford早衰症都是早衰综合征，以早期的动脉粥样硬化为特征。最近的研究表明，一般来说，衰老的细胞在和年龄有关的疾病的发展中也起着重要作用。已在动脉粥样硬化斑块中发现的衰老的内皮祖细胞和血管内皮细胞可能是动脉粥样硬化的调节分子。诱导这些血管细胞衰老的因素很多，并涉及基本的细胞成分和分子机制。这些因素包括端粒酶功能障碍、错误的DNA修复系统、胰岛素/AKT途径调节障碍和改变的血管紧张素Ⅱ信号(图75-5)。端粒酶功能障碍尤其重要，因为端粒在染色体末端有保护帽的作用，并参与细胞复制的途径。更短的端粒长度，作为细胞转换的标志，已经和内皮细胞功能障碍、升高的PP和传统的冠心病的危险因素的存在以及具有临床意义的冠状动脉粥样硬化疾病相关。

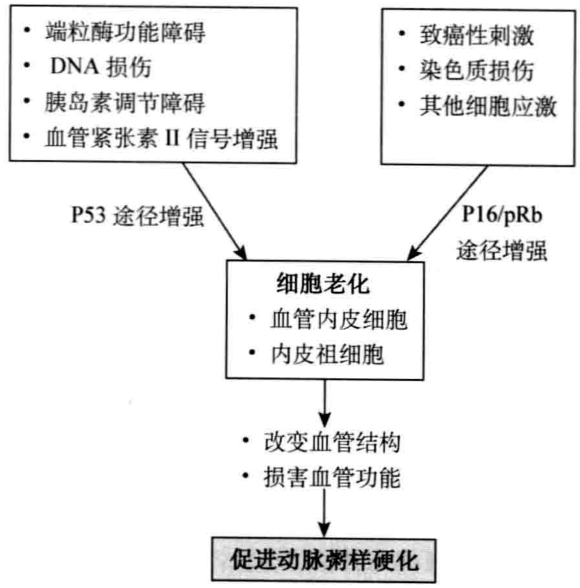



**图75-5　细胞基本成分和机制损伤导致细胞老化，进而引发或加速动脉粥样硬化**

## 二、老年人中血管病变的危险因素

在个体和人群中，和年龄相关的动脉的结构和功能对动脉粥样硬化的易感性具有异质性。这种差异在很大程度上受存在或不存在心血管危险因素及合并症的情况影响。随着时间的推移，在老年人群中，长期暴露于传统的心血管疾病的危险因素影响着动脉粥样硬化，早期诊断和干预这些危险因素能够减少和防止冠心病个体事件的发生，直到85岁高龄。

在更老的群体中，由于并发症、幸存者偏倚、出生队列效应、长期影响的风险改变传统和非传统的危险因素的效力，关于危险降低的数据在很老的群体中是有限的。

1. 传统危险因素

(1)高血压：年龄相关的中央大动脉的硬化导致的高血压是最流行的老年人传统的危险因素：50岁患有高血压的生存寿命的危险度是90%。超过75岁以上的80%的女性和69%的男性确认有高血压病，他们对血压的控制率最低。不像年轻患者以舒张压升高为主，超过65岁的患者60%以上有收缩期高血压[(SBP)≥140mmHg

and a DBP <90mmHg]。在不同的年龄中，心血管疾病的危险因素指数从舒张压到收缩压又转移至脉压(PP=SBP－DBP)。这突出了在病因学中和年龄有关的差异(收缩期高血压是血管老化的表现，上一节中讲过。)

虽然肱动脉血压计是评估血压的最传统的无创方法，但这项技术并不能完全反映和年龄相关的中心动脉硬化。这种方式测量的肱动脉血压是对小血管和大血管属性的合并。相应地，一些非侵入性替代措施已经被开发，用来评估中央动脉的压力，包括脉搏波速度、颈动脉增强指数，从一条周围动脉的广义传递函数计算来估计中心压力。

这些中央动脉硬化和增加的心血管疾病的危险有关，包括心肌梗死、卒中、肾病、心力衰竭和死亡。动态和夜间血压结果显示血压变化范围大，也是对心血管疾病的不利结果。在血管功能终点事件(CAFE)的研究中，非侵入性中心动脉压的测量的重要性和降低揭示了两种降压药物(阿替洛尔和氨氯地平)在心血管疾病结果中的差异，尽管两组中肱动脉袖带压力的变化是类似的。与阿替洛尔相比，氨氯地平对心血管疾病的结果改善和氨氯地平降低测量的主动脉硬度有关。高血压本身促进动脉粥样硬化的脆弱性，在心搏量增加的收缩期高血压中尤其如此。在增加的血管垂直和平行的压力的作用下，血管平滑肌肥大，胶原堆积。如上所述，增加的心搏量导致内皮细胞伸展能力降低，例如硬化血管，其 NO 信号转导障碍。因此，高血压加剧内皮功能障碍，并使内皮易于发生动脉粥样硬化。由于增加的管壁压力引起胶原的累积，AGE 交联反过来又进一步破坏血管的顺应性，如此形成一个恶性循环。通过这种方式，高血压和它传递给老化的血管壁的额外的力量加速血管炎症、AGE 交联、平滑肌细胞肥大、炎性细胞迁移、纤维化、ROS 产生、细胞凋亡和基质金属蛋白酶的刺激，所有这些都是动脉粥样硬化的易患因素。

(2)血脂异常：纵向研究报道说，总胆固醇(TC)和 LDLs 随年龄增长而减少。总胆固醇和心血管疾病的关系因为生存偏见和 J 型联系而有差异。高总胆固醇的心血管疾病的危险因素增加的总病死率和低总胆固醇有关。然而，在控制白蛋白、血清铁及合并症后，总胆固醇仍可以预测心血管事件的发生。观察性研究表明，总胆固醇/高密度脂蛋白比例升高、高三酰甘油、低高密度脂蛋白都是心血管事件的预测因子，尤其是在高龄妇女中。妇女健康研究支持高敏 C 反应蛋白在老年妇女中也增加心血管事件的预测值。

在檀香山心脏研究中，超过 65 岁的成年人的纵向队列研究表明，总胆固醇、低密度脂蛋白和心肌梗死、卒中及各种原因的病死率只有弱相关。在其他大型观察研究中，高密度胆固醇和降低男性缺血性卒中的危险相关。虽然没有正式研究，但在已有冠心病的老年人中，总胆固醇、低密度脂蛋白和三酰甘油可能仍然增加，冠心病有进一步发展的危险。

(3)糖代谢改变：老年人中糖尿病的常见形式是 2 型糖尿病，特征不仅是高血糖环境，也是代谢异常、胰岛素抵抗和胰岛素不足。

除了高血糖的毒性作用，其他因素如在胰岛素抵抗的临床前期糖尿病中发现增加的冠心病可能影响血管。糖尿病患者对冠状动脉粥样硬化的易感性的确切机制很难澄清，因为无法诱导排除混淆危险因素或血脂异常的小动物模型。

胰岛素抵抗和不足导致连续高血糖，给 AGEs 的逐步产生提供了燃料，并由此逐步增加血管硬化。

高血糖也有助于产生活性氧，增加内皮功能障碍，增加平滑肌细胞和基质金属蛋白酶。诱导的糖尿病老鼠模型证明糖尿病的诱导导致动脉粥样斑块的不稳定，胰岛素治疗可以稳定斑块。

(4)吸烟：在吸烟者中，动脉粥样硬化发病率很高，卒中归因危险度是 30%，首次心肌梗死是 36%。事实上，全世界 11%的心血管疾病死亡的原因是吸烟。这种风险不仅限于主动吸烟者并且包括二手烟暴露者。随着年龄的增长，吸烟的普遍率下降，但是它仍是动脉粥样硬化的显著危险因素；并且大于 70 岁的持续吸烟者有更高的死亡和发生心肌梗死的相对危险性，而老年人很少得到戒烟的建议，因为香烟中有超过 4000 种化学物质存在，很难分离出确切的毒素，但是始动力可能是通过慢性血管炎症和氧化应激。慢性吸烟者显示内皮功能障碍导致通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(还原型辅酶Ⅱ)的超氧化酶增加和黄嘌呤氧

化酶转录和活性升高。尽管局部NO产量增加，但因为活性氧的生产和NO的清除，NO的活性降低。

香烟烟雾导致升高的白细胞、C反应蛋白、白细胞介素-6、高表达的I-CAM1、E-选择素和P-选择素等介导的炎症。在吸烟者中，单核细胞对内皮细胞的黏附性增加，氧化低密度脂蛋白增加，代表高氧化低密度脂蛋白抗体促进动脉粥样硬化斑块的形成。

在老年人群中，现在的吸烟似乎与不良心血管事件有关联。然而，常年和终身吸烟似乎和健康老年人中高水平的C反应蛋白有关联。

2. 非传统危险因素

(1)慢性肾疾病：动脉粥样硬化在慢性肾疾病中的因素很多。自身肾动脉狭窄是一个理想的动脉粥样硬化模型的结果的延续，也是一个加速器，或者进一步的心血管疾病。

由于肾功能不全的进展，肾素血管紧张素醛固酮系统的激活导致血管收缩，钠潴留和增强的活性加剧高血压和终点气管损害。有趣的是，增加的血管紧张素Ⅱ的活性在动脉粥样硬化病变范围内被发现，刺激巨噬细胞和细胞黏附分子的表达有助于斑块的形成和最终的破裂。另外，血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子在RNA水平的刺激导致动脉壁重构、细胞外基质成分的改变、前血栓状态的诱导。

NADPH氧化酶的刺激导致醛固酮水平的升高，能增加氧化产物，机制与血管紧张素转化酶ACE-I有关。血管紧张素受体阻断药能减少动脉粥样硬化。在终末期肾病中，肾功能不全和心血管疾病的增加显著相关。与具有正常肌酐水平的人相比，其风险增加10倍。即使肌酐水平的升高较低或接近正常，但所有心血管疾病的发病率和病死率也升高。用老年人血肌酐的水平测量肾功能是有限的。在老年人中，半胱氨酸C是一个新的血浆测试，并且是一个更强大、更有证据的肾功能不全的预测因子。半胱氨酸C的水平可以确定早期的肾功能不全，并且和增加心肌梗死、卒中和心力衰竭的风险有关。另一个终末期肾病和心血管疾病的潜在联系是AGEs的一种低循环内源性的产物受体，它可以预测心血管事件死亡率。

(2)生物标志物与动脉粥样硬化：作为动脉粥样硬化疾病的标志物在年龄谱中引起越来越多的兴趣。很难区分这些生化物质导致动脉粥样硬化或仅仅是整体炎症状态的一种反应。其中一个标志物——C反应蛋白已经作为一个结果预测因子被广泛应用。前瞻性研究表明，升高的高敏度C反应蛋白和事件的增加有关。

在65岁以上男性和女性中，不考虑Framinghan评分的其他危险因素，升高的CRP与冠心病10年危险性有关，并且增加了在高中风险群体中的冠心病的预测价值。在50－75岁的患者中，C反应蛋白的水平在超声确诊的颈动脉粥样硬化的疾病患者中升高，在磁共振成像诊断的脑小血管疾病中不升高。血清型半胱氨酸随着年龄增长，尤其在年轻的群体中是心血管疾病危险因素的一个强有力的预测因子，因为加速的动脉粥样硬化涉及增加的胶原合成、平滑肌细胞的增生和增加的脂质氧化，一个很可能的机制就是炎症。相应地，高水平的急性期反应物与同型半胱氨酸水平相关联。在老年人中，白介素-6的水平、非其他炎症标记物可预测同型半胱氨酸的水平。C反应蛋白和同型半胱氨酸水平的同时升高与心肌梗死、心力衰竭、冠心病的病史有关。

(3)抑郁症与孤独：社会孤独和抑郁症较为普遍，在老年人冠心病中有突出的作用。有抑郁症的老年人心肌梗死的发病率和致死率比不患抑郁症的病人要高。同样的，加速的动脉粥样硬化也和不信任及抑郁症有关，尽管机制尚不完全清楚。在45－84岁之间无临床冠心病的人群中，那些不信任、严重抑郁症和压力评分比较高的人炎症标志物，如C反应蛋白、白细胞介素-6和纤维蛋白原水平更高，这也突出了抑郁症和冠心病的共同的发病机制。

(4)衰弱：衰弱的表型包括低生理活动、体重降低、脆弱、运动耐力差和缓慢，它的严重程度和心血管疾病事件强烈相关。达到衰弱标准的患者有高达6倍的死亡风险，而且衰弱在未患过动脉粥样硬化性疾病的患者中是独立的死亡危险因素。回溯到炎症机制是动脉粥样硬化的始动因素，衰弱的个体C反应蛋白和白介素-6水平升高。进展这种关系是因还是果还不好确定，因为减少衰弱人群中这些炎症标记物似乎并没有减少不良后果。

(5)肥胖:肥胖已被美国心脏协会列为主要的可更改的心血管疾病风险因素,随之而来的证据证明美国普遍的儿童肥胖可能是近代史上预期寿命减少的第一原因。在一般人群中,肥胖和体重指数的增加与冠心病的发病率较高有关。然而,老年人中单纯的肥胖指数增加比腰臀围测定的中央型肥胖、代谢综合征以及胰岛素抵抗等因素对心血管事件的预测性要低。

随着肥胖的增加,脂肪在脂肪组织的沉积过剩,过剩的脂肪被储存在内脏,这超出了内脏的功能。除了脂肪储存,脂肪组织作为一个内分泌器官生产和调节类固醇激素及其对血脂的影响。另外,脂肪组织也是免疫调节、细胞因子和脂肪细胞因子的一个来源,这些因子的水平随着肥胖的增加而显著增加。脂肪细胞因子包括介导炎症状态的瘦素和脂联素以及经典的炎症标志物白介素-6和肿瘤坏死因子。从机制上讲,瘦素的致炎作用包括降低血管生成、损害血管扩张性、增加血小板聚集,从而促进血栓形成。相反地,脂联素似乎抗血管生成和炎症。过度的肥胖还容易使人患脂肪肝,随之发生胰岛素抵抗改变糖原代谢途径和脂质沉积,从而促进动脉粥样硬化。

非胆固醇脂肪酸的水平随着胰岛素的抵抗而增加,从而促进内皮功能障碍和氧化应激,是斑块形成的关键步骤。

(6)自身免疫性疾病:动脉粥样硬化的发病是多因素的,但是因为慢性炎症是其核心机制,所以在自身免疫性疾病的人中动脉粥样硬化的发病率高是可以理解的。

动脉粥样硬化加速可能与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、抗磷脂综合征、系统性硬化症以及血管炎有关。在这些疾病中,系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、抗磷脂综合征的研究比较多,它们和心血管疾病的相关性作用于第二个死亡高峰,因为更有效的治疗已经改善了疾病活动早期的结果。心血管疾病危险因素增加的程度与自身免疫性疾病的持续时间、程度(由全身炎症性标志物测定)、关节外修饰和长期皮质类固醇激素的使用正向相关。

在自身免疫性疾病中,许多激活成分如巨噬细胞、T 细胞、细胞因子、抗体及自身抗体在动脉粥样硬化中发挥中心作用。在类风湿关节炎患者的关节破坏的软骨中,基质金属蛋白酶和细胞因子含量丰富。系统性红斑狼疮和不太可能有进展性动脉粥样硬化的年轻女性中的早期心血管疾病相关。因此,不管有无临床心血管疾病证据,SLE 患者都有中央动脉硬化的证据,这个已被加快的脉搏速证实。因为系统性红斑狼疮的患者确诊时的年龄越大,其发生心血管事件的危险性就越高,所以自身免疫性血管病的血管效应可能和血管老化具有协同作用。尽管抗磷脂综合征不是一个慢性炎症状态,但抗磷脂综合征的血栓前状态的特征是动静脉血栓形成。

该综合征的特点是高水平抗心磷脂抗体和自身抗体。抗心磷脂抗体主要针对的是 B2GPI。随着抗磷脂综合征中的氧化低密度脂蛋白抗体的升高,和对照组相比,升高的抗心磷脂抗体水平和增加的心肌梗死、心脏死亡和显著的冠状动脉硬化有关。与抗心磷脂抗体的结合吸引单核细胞进入动脉壁和 B2GPI 抗体促进 oxLDL 加速进入单核细胞,促进了动脉粥样硬化斑块的形成。自身免疫性疾病对动脉粥样硬化的影响强调了它们作为心血管危险等位因素的考虑。

(7)其他老龄化器官的影响:和老龄化相关的其他血管系统和激素的改变影响了老年人的血流动力学和血管功能。中央动脉的硬化降低了血管顺应性,产生了对血流量改变的更大的血压波动。因此,控制血管内流量系统的改变大大增加了老龄化的血压不稳。这些变化往往被老龄化相关的肾上腺素调节的心脏节律和心肌收缩力下降及诸如口渴和条件反射等的内环境稳态的改变而夸大。

(8)容量调节激素:随着年龄的增长,血清醛固酮、血管紧张素Ⅱ、加压素和肾素减少。这些变化在临床上表现为对血管内流量改变的血压波动。随着年龄的增长,对盐的敏感性也增加,这可能会进一步刺激容量调节激素水平降低,产生对食物和药物过度的高血压和水肿反应或导致水盐潴留。

(9)肾老化:随着正常的老龄化,肾小球滤过率以约 8ml/min 的速度下降。此外,老年人肾在远端肾小管对水钠重吸收下降。肾素和醛固酮的减少进一步影响容量调节。这些改变在老年人中的影响造成血管内容量升高,从而加剧了脉压波

动变化。

3. 医源性因素

(1)药物:常用于老年患者的药物会在不经意间增加动脉粥样硬化与心血管疾病的危险。皮质类固醇激素对血管的影响是多因素的,包括体重增加、增加的内脏肥胖、高血压、血脂异常、高血糖状态和倾向的代谢综合征。此外,激素替代治疗和COX-2抑制药,这两种在中老年人中的常用药都与增加的心血管危险性相关。这些药物治疗与血栓形成、水肿和高血压有关,因此,已经被慎用或从市场上撤销。

(2)辐射:由于发现和治疗癌症有改善,更多的癌症放射治疗幸存者目前年事已高。前胸部和颈部辐射,特别是在治疗霍奇金淋巴瘤和局限性乳癌时这种对前胸和颈部的放射,由于放射治疗时损伤了动脉血管,从而增加了患心血管疾病的风险。

冠心病、心肌血运重建术、颈动脉狭窄和瓣膜置换在有放疗病史的患者中的发病率比预期的要高;生活中接受放疗越早,心血管疾病发生的危险越高。和辐射有关的疾病动脉粥样硬化发生的常见部位包括左主支、左前降支、右冠状动脉及锁骨下动脉和颈动脉。

加速动脉粥样硬化的机制似乎与辐射相关的急性炎症和随后的中性粒细胞和细胞浸润有关。由于血管修复和重构,纤维化及瘢痕也增强微血管缺血。有趣的是,增加的心血管疾病和事件也在原子弹爆炸幸存者中看到,疾病严重程度反映辐射暴露的总量。

在过去的十年中,减少辐射剂量和增加放疗已经减少了辐射相关的心血管疾病。

4. 摘要　传统的心血管危险因素在老年人中继续发挥重要的作用。在某些情况下,由于接触时间长甚至比年轻人带有更高的危险性。此外,许多非传统危险因素在老年人中变得日益重要。

总之,随着年龄的增长,心血管危险因素的分析变得更为复杂,因为普通的危险因素分析工具(Framingham风险分数,欧洲ProCam风险分数和雷诺风险分数)对80岁以上的心血管疾病危险性的准确预测能力有限。

提供者应该知道,这些风险分析方法最先于中年人群的研究中产生,虽然年龄对心血管疾病的影响最大,但这些方法没有考虑到中老年群体的危险因素增加的变异。需要发展针对老年人的风险分析模型。

## 三、血管老化和动脉粥样硬化的临床表现

动脉粥样硬化临床表现为冠状动脉疾病、脑血管疾病、主动脉粥样硬化病变、外周动脉疾病。在老年人中,这些心血管疾病的临床表现可以不典型,尤其是在一贯衰弱的人群中,损害的严重程度经常被低估或不被重视。动脉粥样硬化性疾病可能经常被掩盖或不被患者和他们的家庭还有他们的评估者意识到。因为认知功能降低或者缺乏诸如运动的常规刺激因素或因骨骼肌或神经缺陷引起的不活动都可以导致临床表现改变。由于这些原因和心血管疾病患病率随着年龄的增长,有意识模糊、不典型疼痛、嗜睡及气促等不典型症状时,诊断也应当被考虑。中央血管硬化引起的生理变化(搏动增加、左心室肥大、损害左室舒张早期充盈、增加后负荷并减少冠状动脉灌注)增加动脉粥样硬化脆弱性,并通过减少心脏储备进一步加重后果。因此,血容量改变造成的血压波动或心动过速(来自于脱水、发热、甲状腺功能亢进、心律不齐或去极化)在老年人中可以很容易表现临床症状或事件。除了左心室肥厚,中央性硬化引起的冠状动脉灌注压的下降减少了心肌灌注,在没有冠状动脉弥散性病变的位置造成心肌缺血。此外,由于增加的后负荷造成的左心室压增加提高了左心房和肺动脉压力,这也使呼吸困难阈值降低。

1. 单纯收缩期高血压　单纯收缩期高血压是血管老化的变化和(或)老化的中央动脉系统的动脉粥样硬化两者的临床表现。正如前面指出的一样,结构和动力学动脉壁改变的恶性循环驱动搏动增加和剪切力,这进一步促进了血管损伤、炎症、活性氧积累和内皮功能障碍,反之亦然。这种病理改变存在于年龄大的收缩期高血压成年人中。和年轻高血压患者相比,老年人的脉管系统对减少外周血管张力的传统降压药反应不灵敏,这强调了有必要开发针对年龄改变的有效治疗药物。

现在有充分的证明,对单纯收缩期高血压的

治疗结果显示减少心血管疾病事件，包括心肌梗死、心力衰竭、卒中和肾衰竭、总病死率和痴呆。

2. 非收缩性心力衰竭 一半以上症状性心力衰竭的老年心衰患者的射血分数正常，并且这些人中大多数为女性。射血功能正常的心力衰竭的病因存在争议，但是可能是基于长期的高血压、左心室肥厚性内在心室硬化和舒张早期舒张功能损害。心室后负荷增加造成左心室心肌肥厚、主动脉管壁直径增加、主动脉顺应性减少、早期的脉冲反射波。除了左心室肥厚，心室等容舒张期延长侵占了舒张期的时间。因此，增加的中央动脉硬化加剧了早期舒张功能障碍和灌注。在其他方面，老年人心室和中央血管功能还是耦联的。正常情况下，心室血管耦联意味着心脏功能以最高的代谢效率维持血压和心排血量在生理范围以内。然而，在老年人中，因为心肌和中央血管硬化，心血管疾病的储备机制受到应激的挑战，导致了心脏高效工作时的血压不稳。临床 HFPEF 的特点包括女性、高龄、相对肥胖、贫血和肾功能不全。加剧 HFPEF 的因素和触发心力衰竭的因素类似。然而，因为 HFPEF 对前后负荷的依赖性更强，因此作为长期治疗的一部分，严格血压监测很有必要。

3. 冠状动脉疾病(见第 76 章) 对于急性冠脉综合征，一个病人的年龄是最强的预测结果之一，超过 60%的心肌梗死发生在高于 75 岁的人群中，这可能归于各种混杂因素包括这一组人群缺乏或有不典型的心电图改变。高龄人群经常表现为后来的更加不典型的呼吸急促。此外，并发症、衰弱和肾功能不全使结果更加恶化。老年患者在抗血小板、抗凝溶栓和血管重建治疗中出现并发症的危险性更高。但是临床试验表明，在这一群体中积极治疗减少了发病率和病死率。在老年人中，急性动脉粥样硬化疾病的处理没有经常被寻证医学指南强调，因为临床试验中老年人的表现缺乏。

4. 脑血管疾病(见第 64 章) 脑血管动脉粥样化疾病在老年人中是导致发病率和病死率的主要原因，也因其致残而成为主要的社会费用负担。临床症状从偏瘫卒中到开始时悄无声息到有明显认知障碍而被发现的血管性痴呆。

临床隐匿性脑血管病常见于老年人，特别是那些有直立性低血压和独立于其他危险因素的高血压患者。

5. 肾血管疾病 约 90%肾动脉狭窄(RAS)是由动脉粥样硬化引起的，其特征往往是斑块主动脉向肾动脉管腔扩展，产生一个开口病变。RAS 的患病率随着年龄的增长而增加，特别是在有高血压等既定的危险因素的情况下。肾萎缩和缺血性改变可能是由于进展性的肾血流阻塞或者是不稳定斑块的小的血栓栓塞。进行性的肾功能不全，肾缺血导致的系感活性增强，肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活可使原有的原发性高血压进一步恶化，从而导致在心脏即使不缺血的情况下反复发生一过性肺水肿。

这种单侧的高血压和剪切力的恶性循环也能对对侧肾造成损害，导致肌酐上升到 60%以上，这也标志着肾功能下降 60%。这种单侧肾动脉狭窄而导致双侧肾病的风险很高，也许能进展到终末期肾衰竭。在因缺血性肾病到终末期肾病而住院的老年人中，因动脉粥样硬化导致的肾动脉狭窄多达 15%。

6. 动脉瘤 腹主动脉瘤在检查或影像是最常见的意外发现。手术时机的确定对老年人尤其重要，因为和不到 80 岁的患者相比，80 岁以上的患者因修复破裂的动脉瘤导致的病死率要高很多。尽管如此，事实上在这个群体中，选择性的修复腹主动脉瘤经常因为所认为的高手术风险而被延迟或避免。相应地，已经确诊的动脉粥样硬化患者经常被建议复查。在病理生理上，和非动脉粥样硬化病变相比，在腹主动脉或胸主动脉粥样硬化性动脉瘤中发现金属蛋白酶活性增强，金属蛋白酶组织抑制因子下降。

7. 外周动脉疾病 55 岁以上的人群中，6.9%的男性和 20%的女性有周围血管疾病，这和症状性和无症状心血管疾病、吸烟及高血压有关。客观诊断的外周动脉疾病和症状性外周动脉疾病都随着年龄的增长而增加。

有趣的是，无疾病症状的老年人被发现有外周动脉疾病的普遍性很高，但是相应的间歇性跛行的发生率低得多。

随着肢体慢性缺血、皮肤变干燥、指甲生长不良，在无法活动的患者中可能有发生在脚跟和踝部的典型的远端缺血性溃疡。在高达 84 岁高龄

的患者中，包括同型半胱氨酸、三酰甘油、脂蛋白和载脂蛋白A/B等大量的标志物被检测到；然而，CRP和高密度脂蛋白胆固醇似乎对外周动脉疾病的预后最有价值。

8. *运动能力降低*　反应最大氧耗的运动能力随着年龄的增长而下降，即使是对全身肌肉进行评估后也是如此。关于老年健康志愿者的纵向队列研究已经证实了这一现象，并进一步调查其病因。除了呼吸和外周肌肉储备减少与功能失调有关外，心搏量受损是一个很重要的因素。

心排血量是心率和心搏量的乘积，后两者随着运动应该增加，但是在老年人中反应迟钝。降低心率的反应最初是由于β-肾上腺素的敏感性降低引起的。心搏量的减少很可能是由多种因素引起，包括降低的心肌收缩力、来自于动脉或动脉心室负荷不匹配造成的血管后负荷增加。毫不奇怪，老年人对心搏量的迟钝反应在运动试验心电图阳性的无症状心肌缺血中进一步受损。

## 四、检测与诊断

随着年龄相关动脉粥样硬化的负担继续增加，心血管疾病诊断和管理将消耗很大比例的医疗资源。

因此，医疗工作者应该知道，在传统诊断方法的基础上应逐渐增加新技术来诊断年轻人和老年人的动脉粥样硬化。

本节提供了现有方法及它们在老年人中的应用总结。

1. *激发试验*　对没有心脏并发症和心电图表现正常的老年人来说，运动激发试验对诊断重要的心血管疾病是适当的。随着年龄的增长，进行充分的运动激发试验的能力下降；只有1/4的大于75岁的老年人达到最大的预测效能，原因可能包括减少β-肾上腺素的反应能力、导致疾病以及降低血管顺应性。另外，运动试验后心电图阳性的特异性在老年人中低，因为左心室肥厚增加可以造成假阳性。尽管有这些限制，但忽略掉其他研究结果，老年人中非常好的运动耐受力和良好的长期预后有关。不能运动的患者需要药物激发，例如多巴酚丁胺、双嘧达莫、腺苷。多巴酚丁胺是一种β-激动药，经常能够成功诱导老年人心率达标；双嘧达莫和腺苷是潜在的血管扩张药，被用来评估应激时血管灌注分布。这两种药物和多巴酚丁胺一样，在老年人中是耐受的。在评估冠状动脉粥样硬化性心脏病的存在和严重性方面，多巴酚丁胺超声心动图可能比腺苷超声心动图更为敏感，但是阳性的腺苷超声图经常代表有更严重的疾病发生。

单光子核素显像和超声心动图成像通常用于药理学应激测试，尤其是在老年人中很常见的心电图基线不稳的个体中。核应激结果对预测低事件发生率的能力是受时间限制的，对于复发或症状改变的老年人需要重复评估。

核成像在三支冠状动脉病变血管情况下也有假阴性结果；同样，超声心动图对外侧壁的成像能力也是受限的，并且能够在各年龄段人群中产生假阴性结果。

2. *计算机断层扫描*　目前应用于建成动脉粥样硬化的两种计算机断层扫描(CT)是电子束CT(EBCT)和螺旋CT(MDCT)。EBCT的方法用的辐射量相对少并能快速评估冠状动脉解剖。EBCT主要用于量化冠状动脉钙化(CAC)的程度。高CAC积分与组织斑块和侵入性血管检查中的狭窄血管的数量有关，而且高CAC积分对Framingham危险因素评分增加了额外的风险，尤其是对于中危人群来说。然而，CAC并不能预测斑块稳定性，EBCT也不能检测到非钙化斑块。此外，高CAC积分在老年人群中非常普遍，和临床意义的病变相关性不强。因此，在老年人中应用EBCT协助鉴别静态的和临床症状明显的冠心病是非常有限的。MDCT应用的射线剂量比EBCT多很多，扫描的层面更薄，分辨率高，能够区分非钙化斑块和钙化斑块。和侵入性血管造影检查相比，16层螺旋CT检测血流动力学相关的冠脉狭窄有90%的敏感性和特异性。然而，在特定的研究中，5%～15%冠脉循环因为显像质量差不能被评定。影响螺旋CT图像质量的因素包括心脏运动伪影，尤其是在心跳加速的时候和冠状动脉严重钙化存在的情况下。假设老年人冠状动脉钙化增加，螺旋CT评估老年人阻塞性或血流动力学的显著病变的能力要比年轻人低。螺旋CT和单光子核素显像的完美结合使单一的研究中能够取得解剖和功能的相关信息。这种技术还没有大型临床试验的评估，但是在评估比年轻人

复杂的老年人冠状动脉解剖时可能具有比现在的模式更重要的优势。

3. *磁共振成像*　使用心脏 MRI 图像检查动脉粥样硬化具有避免对比染料和电离辐射的优点。此外，MRI 能够分离粥样斑块，并确定其具体组成部分，如纤维帽、钙化、脂核和出血。MRI 能识别斑块与管径的破裂，如纤维帽破裂或溃疡。然而，目前磁共振成像技术的图像质量参差不齐，这归因于获取图像需要时间、心肺运动和有限的空间分辨率。倾向于高分辨率导致的穿透深度受限也影响 MRI 对大血管如主动脉斑块的评估能力。为此，经食道核磁共振成像已经开发出来，以优化主动脉 MRI 检查。

4. *血管研究*　除了 CT 和 MRI，来检测周围循环的颈动脉粥样硬化的研究性方式包括超声、踝臂指数（ABI）和肱反应试验。检测大的或者症状性动脉粥样硬化病变，如主动脉或大血管中的斑块或动脉瘤是很直接的，无论是 CT 或 MRI 或超声。然而，小的无症状性或亚临床动脉粥样硬化病变很可能更难检测。在评估脑血管病变方面，颈动脉超声是检测限流或阻塞性斑块的基石。这项技术也测量颈动脉分叉处不同位置的内中膜厚度（IMT）。增加的颈动脉内中膜厚度表示亚临床动脉粥样硬化并且和心血管不良事件有关。相反地，他汀类药物治疗减少颈动脉内中膜厚度和降低风险有关。高龄和增加的颈动脉内中膜厚度强相关，其反映了血管老化和动脉粥样硬化的程度还不确定。另外，不同的操作者对颈动脉内中膜厚度的测量差别很大，而且这项技术在临床研究之外的应用还不是很广泛。也许最容易被忽视的对动脉粥样硬化的存在和严重性进行评估的方式是 ABI。在 PAD 的诊断和评估中，传统上使用的 ABI 是用多普勒记录的脚踝收缩压与上臂收缩压的比值。

无临床意义的 PAD 的个人其 ABI＞1，同时 ABI＜0.90 对血管造影存在的 PAD 具有 90％的敏感性和 95％的特异性。低于正常 ABI 的个人有较高的 CT 检查的冠状动脉钙化率和增加的超声检查的颈动脉内中膜厚度。临床诊断的 PAD 具有更高的心肌梗死，卒中和死亡的风险，并且即使是单程低 ABI 也和心血管疾病发病率和病死率有关。对 ABI 的理解应该慎重，因为它和临床冠状动脉粥样硬化事件不是线性相关。ABI＞1.30 的个人也可能有心血管危险。高的 ABI 在何种程度上代表上肢 PAD（例如锁骨）还是下肢 PAD（例如髂骨、股骨和腘窝）还不清楚。

另一种确定动脉粥样硬化的存在方法是肱反应试验。内皮细胞功能障碍很可能是动脉粥样硬化的早期检测表现。肱反应试验通过测量增加血流的动脉扩张或血流介导的扩张来检测内皮功能障碍。用高清的 B 型超声或 MRE 评估袖带加压前后的肱动脉血流和血管直径的变化。内皮功能异常可以预测简历事件，即使是在对动脉粥样硬化的存在和病变范围调整以后。肱动脉反应性测试的限制包括血流介导的扩张测量的变异和缺乏解释指标的标准化方法。

## 五、预防、减缓和抑制血管老化及动脉粥样硬化的策略

1. *新药物靶目标*　新的生化通路的发现有利于改善老年人血管老化和动脉粥样硬化，这已经引发了新靶位的设计来干预治疗，从而减少并防止动脉粥样硬化及其机关病理变化导致的不良后果。阻止 AGE 形成的药物已经被证明能有效减轻血管硬化和肾硬化，但是临床试验因为药物的不良反应而搁浅。AGE 交联物阻断药的临床前试验证明其能够减轻年龄相关心室及血管硬化，并能减少和防止动脉粥样硬化斑块。一种阻断 AGE 交联的氯化物的临床试验表明，阻断药能够显著降低总血管顺应性和左心室构造，并改善血管内皮功能障碍和早期左心室舒张期充盈状况。这些策略强调了原先认为不可逆的外周血管收缩到结构改变是可以逆转的，这是对高血压治疗理念的一个转换。尽管 RAGE 拮抗药的发展在临床前期阶段，但是这些药物的应用可以明显减少血管内皮介导的血管损伤，降低血管炎症及氧化应激。四氢生物蝶呤是一种氧化亚氮合酶双聚体解耦联的物质，被证明能够改善血管内皮功能和减轻年龄相关的血管硬化。其他改善老龄化的潜在药物靶点包括弹性蛋白酶抑制药和精氨酸阻断药。

2. *可用疗法的多效性*

（1）ACE-I/ARB：大规模临床试验证明，ACE 抑制药除了降低血压外，还有降低发病率和病死

率的潜力。同样，ARB 和 ACE 抑制药能显著降低 2 型糖尿病发生心血管事件的危险性。ARB 和 ACEI 能通过不同的作用机制增加胰岛素敏感性。ACE 抑制药通过缓激肽途径，而 ARB 是通过降低调节胰岛素敏感性的过氧化物酶体增殖活性物激活受体活性。

(2)他汀类药物：他汀类药物的多效性的影响对血管老化和动脉粥样硬化都是有益的。高胆固醇血症、动脉粥样硬化、吸烟和 2 型糖尿病患者中，他汀类药物可以改善血管内皮功能。这些对内皮功能的有利影响得益于他们降低低密度脂蛋白胆固醇、下调一氧化氮合酶和抗氧化活性的能力。关于动脉粥样硬化，他汀类药物可增强斑块稳定性，这是通过使斑块纤维化，减少 MMP 含量以及强大的抗炎作用实现的，其中抗炎作用表现在较低的 CRP 和黏附因子水平。他汀类药物甚至有可能有助于内皮干细胞的分化，参与和调节动脉粥样硬化中的免疫机制。

(3)运动：尽管运动在所有年龄组都被证明是有益的，但和年轻人相比，老年人较少参加运动训练。虽然许多老年人因为心血管疾病的并发症身体活动可能受限，但是老年人可以从参加任何形式的运动训练中大大受益(有氧运动、抵抗性运动或柔韧性训练)。事实上，运动对和老化有关的血管变化有直接的有益的生理影响。

在被动脉粥样硬化直接影响的血管领域中这些改变是有限的，在老年人中运动能够阻止甚至逆转内皮功能。随之而来的对血管张力的改善可以表现为明显降低血压，甚至超过单纯降压药物的作用。锻炼的有益影响确实是多种多样的。除了降低血压以外，参加康复治疗的有冠心病的老年人能够改善血脂水平，增加糖耐受并降低抑郁和焦虑。

## 六、总结和个人观点

老龄化是动脉粥样硬化最显著的危险因素，反之，动脉粥样硬化在老年人慢性疾病中占主导地位。最近的研究揭示，老龄化和动脉粥样硬化的关系是复杂而多样性的。然而，非常明显的是，血管老化在促进动脉粥样硬化的发展中具有重要的作用并涉及很多的生化过程。关于血管老化，传统和非传统的危险因素在老年人中表现为数量增多，作用增大。进一步讲，在人的一生当中，暴露于非心血管疾病和其他医源性因素中能够促进和加速动脉粥样硬化的发展。结果是，和年轻人相比，老年人的动脉粥样硬化的表现更加多样化，更加严重。检查和确诊动脉粥样硬化的新的影像学手段正在被改善并推广应用。针对血管老化和动脉粥样硬化的新的治疗方式正在被试验。然而，有效地治疗动脉粥样硬化疾病来自于早期诊断和危险因素的控制。传统的和广泛应用的心血管治疗手段许多都没有应用于有心血管疾病的老年人，这应该引起患者和医生的注意，因此，患有心血管疾病的老年人的循证医学指南应该建立并应用于临床。

## 参考文献


[1] Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease.J Am Coll Cardiol.2003;42:1037-1043.

[2] Faxon DP, Creager MA, Smith SC Jr, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation. 2004;109:2595-2604.

[3] Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation. 2001;103:1245-1249.

[4] Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. Circ Res. 2002;90:251-262.

[5] Gill TM, DiPietro L, Krumholz HM. Role of exercise stress testing and safety monitoring for older persons starting an exercise program.JAMA. 2000; 284:342-349.

[6] Gold.schmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW, Lam GK, Wrassef M, Dzau VJ. Atheroscle-

rosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses. Circulation.2005;112:3348-3353.

[7] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956; 11: 298-300.

[8] Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: parts Ⅰ-Ⅲ. Circulation. 2003; 107: 139-146, 346-354, 490-497.

[9] Lakatta EG. Arterial and. cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part Ⅲ: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation. 2003;107:490-497.

[10] Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized. trials of acute coronary syndromes.JAMA. 2001;286:708-713.

[11] Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Tateno K, Kunieda T, Komuro I. Vascular cell senescence and vascular aging.J Mol Cell Cardiol. 2004;36:175-183.

[12] O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. Hypertension. 2005;45:652-658.

[13] Peng X, Hald.ar S, Deshpande S, Irani K, Kass DA. Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. Hypertension. 2003;41:378-381.

[14] Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age-and genderrelated. ventricular-vascular stiffening: a community-based study. Circulation.2005;112:2254-2262.

[15] Samani NJ, Boultby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. Lancet, 2001;358:472-473.

[16] Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation. 2005;112:3337-3347.

[17] Staessen JA, Gasowski J, Wrang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet.2000;355:865-872.

[18] Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the infiammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2002;162:2333-2341.

[19] Zieman SJ, Kass, DA. Inhibitors of advanced glycation endproduct cross-linking: therapeutic potential in the management of cardiovascular disease. Drugs. 2004;64(5):1-12.

[20] Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:932-943.

# 第 76 章　冠状动脉性心脏病

原著　Eric D. Peterson, Shahyar M. Gharacholou
译者　高海青

来自国家健康统计中心(the National Center for Health Statistics)的数据表明,2003 年在美国出生的人,其寿命期望值达到了 77.5 岁的纪录,其中过去三十年中心脏病病死率的下降对这一纪录做出了部分贡献。尽管如此,冠状动脉性心脏病(coronary heart disease,CHD)仍然是美国男性和女性的头号杀手。超过 80%的 CHD 死亡发生在 65 岁以上的人群中,另外 37%已经确认的急性心肌梗死(acute myocardial infarctions,AMI)发生在 75 岁以上的人群中,尽管这些人群构成美国总人口的近 6%,但有 60%的心肌梗死相关的死亡发生在年龄较大的 75 岁或者更大的人群中。

老年 CHD 病人的诊断、管理以及出院后的护理涉及患者异质性、合并疾病、功能状态、药物药理学以及生理差异等因素。从心血管试验中获得的"循证医学治疗"的推演加重了这一复杂性,因为这些心血管试验并没有很好地代表老年患者。有以上这些特点,那么一种能被采纳的老年患者心脏护理方法大多需要制订一个"以患者为中心"的治疗计划,并且需要把个体自己的目标和在治疗过程中的健康期望值加进去。当名词"老年人"频繁的在文献中出现的时候,并没有特定的针对有 CHD 的老年患者的治疗指南认为这个独特的迹象是这一特定年龄的特征。本章节将参考已知医学文献中报道的这些特殊年龄组,并牢记这个观点:人的年龄可能是本人整体健康状态的一个可怜的代言人。

## 一、流行病学

CHD 的范围包括无症状(或者亚临床)CHD、慢性稳定性心绞痛、不稳定型心绞痛和急性心肌梗死。从统计方面来说,CHD 的首要临床表现在 40%的病例中是急性心肌梗死,在 10%~20%的病例中表现为猝死。在美国,显性 CHD 的发病率在男性和女性中均随着年龄的增长呈现出曲线方式的增长(图 76-1)。相似的是,在所有种族和性别亚组中,每年首次心脏病发作的比例随着年龄的增长而增长;而且,尽管女性同男性相比,在形成 CHD 中存在着典型的 10 年的滞后期,但 CHD 患者中年龄≥75 岁的大多数都是女性,这是因为女性代表性地有着更长的生命期。

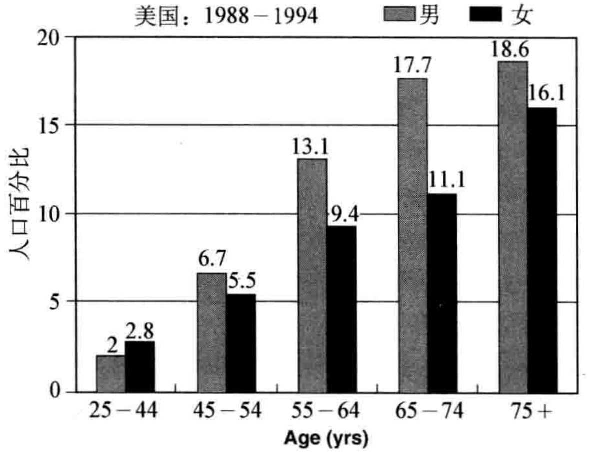



**图 76-1　按年龄和性别分组冠状动脉性心脏病的患病率。**(Adapted with permission from Vargas et al. Cardiovascular Disease in the NHANES Ⅲ. Ann Epidemiol 1997;7:523.)

我们还应该意识到,显性 CHD 患者仅仅代表了冠状动脉性疾病这一冰山的一角,还有数量众多的老年患者有无症状性和亚临床性疾病。Cardiovascular Health Study 的研究者们运用心

肌梗死患者的心电图或者心脏超声和异常颈动脉血管壁厚度或踝肱血压指数这一复合指标，审视了在社区医疗保健人群中临床心血管疾病和亚临床心血管疾病的发病率，发现疾病的发生率从65－70岁女性中的22%提高到了85岁或者更大年纪女性的43%。相似的是，在这些年龄组中男性人群中亚临床血管疾病的发生率分别从33%提高到了45%。

## 二、老化对于心血管系统的影响

CHD的进展是多因素作用的结果，可以是遗传易感性和合并疾病如糖尿病以及环境因素和生活方式如饮食、吸烟、运动。令人并不感到奇怪的是，当这些因素在个体间存在变化的时候，个人形成CHD的可能性也发生变化。尽管目前公认随着年龄的增长，CHD的形成是难以避免的，然而尸检发现九十几岁的人群中有40%未发现堵塞性冠状动脉疾病。

注意到这种患者间的差异性，某些心血管变化随着年龄的增长被更加普遍地观察到，并且这个老化的过程赋予了老年患者一些重要的生理状态。舒张性心力衰竭，“保留部分射血分数的心衰”，在>70岁的心力衰竭患者中有多至50%是此种心力衰竭，经常与血管性疾病共存，有着显著的发病率和致死率。舒张性心衰的确切机制仍然十分矛盾，但是已改变的左室舒张末期压和升高的肺静脉压能够导致呼吸困难和肺水肿的症状。与这种疾病过程相伴随的是在有高血压和房颤病史的老年患者中更高的发病率。最近的研究数据表明，反映收缩性心衰的再住院率或1年生存期正在挑战早期的假设观点——舒张性心力衰竭可能是一种更良性的状态。在并行性试验中，老年患者中的动脉硬化导致了收缩性高血压和增加的脉压，以前这些因素是与增加的心血管事件相关联的。脉管系统的老化一般预示着对于保护性血管舒张介质和进展性内皮细胞功能紊乱的反应钝化。这种血管内皮细胞病导致了粥样硬化斑块数量和程度严重性增加(图76-2)。这些斑块的成分也会随着年龄发生改变，软的脂质斑块核心变少，而斑块的钙化和纤维化在增多。尽管晚期钙化斑块实际上更少地被捕捉到，但斑块数量上的完全性增多引起了老年患者CHD事件发生可能性的极大提高。

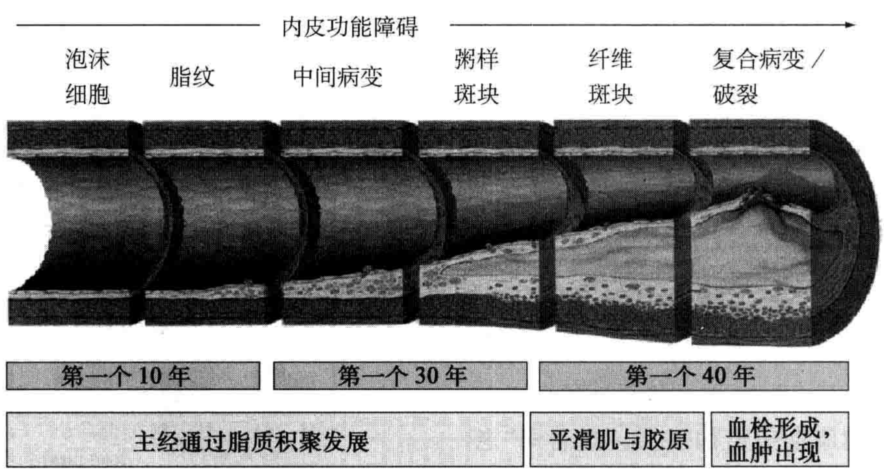



**图76-2　动脉粥样硬化发展时间轴**

## 三、临床表现

老年人比起年轻患者更少地呈现出“典型的”劳累性胸痛。相反地，老年患者更经常地抱怨隐隐的呼吸困难、腹痛、疲劳、惶恐或者忧郁，这些症状经常被误解为老化或者其他合并疾病的征象。从全球急性冠状动脉事件注册(Global Registry of Acute Coronary Events)[一个大型的、前瞻性的、多民族的急性冠脉综合征(acute coronary syndromes，ACSs)]中发现的证据表明，表现出非典型症状的患者接受恰当的心脏病治疗、心导管术的可能性更小，并且有着更高的再住院和死亡的风险。老年患者也有受损的心肌缺血预警系统，这推迟了他们的CHD临床表现。研究者们

发现在很多经受跑步机试验的 CHD 患者中，和比他们年轻的受试者相比，在 ECG 纪录的心肌缺血被发现之后，年龄＞70 岁的患者要花费超过 2 倍的时间才出现心绞痛的症状。在 Worcester 心脏病研究中，所有年龄组中年龄≥75 岁的患者有最长的住院前的延迟期，很多超出了纤溶治疗严格的 6h 时间窗。冠脉事件的快速、早期处理研究(The Rapid Early Action for Coronary Treatment)把延迟时间进行量化，从 30 岁开始，年龄上每增加 10 岁，时间上就增加 14 分。老年患者中明显的住院前延迟可能是多因素导致的，还包括不同的患者情况比如非典型临床表现、合并疾病、先前健康护理系统的经历、治疗方法以及认知和功能障碍。

辨认临床症状的困难性导致了老年人群中急性 CHD 事件的晚期表现。事实上，研究发现超过 2/3 的年龄＞65 岁的 MI 患者没有能够在他们出现症状的 6h 以内到达急诊室。导致 MI 临床症状的延迟出现的主要相关因素是年龄大、女性、糖尿病和与社会隔绝者。重要的是，MI 临床症状的延迟出现具有很强的诊断意义，并且与老年患者更少的经济收入密切相关。那么临床医师们应该积极地告诉他们的病人心脏病的症状是多种多样的，并且如果有潜在的心肌缺血症状时应该接受迅速的治疗。

## 四、诊　断

临床医师了解老年患者中 CHD 的发病率和经常出现的不典型症状以后，为了做出正确的诊断，应该保持对 CHD 的高度怀疑。在通盘考虑临床病史后，把重点放在先前的心血管疾病史上，临床医师必须要高度注意对患者主要的心血管危险因子(吸烟、高血压、糖尿病和脂质道谢状态)以及任何可以怀疑 CHD 的临床症状作出评价。诱发这些短暂的症状过程也非常重要。同那些表现出慢性稳定性症状的患者相比，有着新发的、进展性的或者顽固性症状的患者典型地需要快速的和可能性住院病人的评价。临床医师同时还应该评价临床症状对患者的功能状态和整体生活质量的影响，因为这些因素可能会改变侵袭性评价和(或)冠脉血管再建术的选择。

意识到在心血管系统中的与年龄相关的改变后，系统性体格检查能够提高诊断的准确性，并且能够对 CHD 的存在提供更进一步的线索。在评价患者的整体情况后，应该测量四肢脉搏，选择一种合适的至少能够包绕胳臂 80％的血压计测量血压。一些年纪稍大的患者有钙化性血管疾病，并且假性高血压也可能被观察到，即当进一步的抗高血压静脉滴注治疗，患者反而更易经受大脑低灌流的症状时，这可以作为一个重要的鉴别。股动脉脉搏或者肱-股动脉脉搏延迟的递减可能预示着髂主动脉粥样硬化性疾病的存在，并且这些征象可能伴随着可观察到的下肢毛发脱落的皮肤改变。进行踝-肱指数的检查对于鉴别患有周围血管疾病这一已知的能够提高心血管事件的危险因子，仍然是一种有效、敏感的筛查手段。心脏检查包括左侧心力衰竭或者右侧心力衰竭(肺水肿、最强搏动点的移位、$S_3$ 或者周围水肿)的征象或者心脏瓣膜病的特征性杂音。一旦完整的临床病史和体格检查完成以后，进一步的诊断评价应该建立在下面列出的患者的临床表现上。

1. *无症状性老年患者*　对于无症状性老年患者来说，如 JNC Ⅶ(Joint National Committeeon Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure Ⅶ)及 NCED-ATP Ⅲ 指南中推荐的那样，由于老年人群仍然是血压控制比例最低的人群，他们应该进行危险因素尤其是血压和脂质筛查的检查。在最初的患者评价中获得基础 ECG 也是合理的，因为在老年人群中"沉默性"MI 有着很高的发病率。这个信息应该运用多个标准化指数之一比如 Framingham Risk Score 总结成一个复合危险因素评价(http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/riskabs.htm)。

有了再次评价他们 5 年内危险因素的这个计划，通常可以保证低危 CHD(10 年内发生 CHD 的可能性＜5％)的患者不需要进行进一步的检查。作为对比的是，高危(10 年内发生 CHD 的危险性＞20％)患者应该接受同等程度的进一步的危险因素干预，如同他们已经经历了一次完全的 CHD 事件。中危(10 年内发生 CHD 的可能性是 5％～20％)患者可能受益于将其 CHD 危险度进行分类的进一步检查。在这些中危患者中，实验研究比如同型半胱氨酸、脂蛋白 a、B 型钠尿肽和

CRP，已经被建议用来鉴别更高危的患者和需要进一步危险因素修正的患者。最近，在 Framingham Offspring cohort 研究中对此“多标记物”策略做了评估，结果提示，对于死亡或者首次的主要心血管事件的结果，多标记物得分相对于对危险度进行分类的传统危险因素评分来说升高很小。因此，可以帮助那些可以走动的患者进行危险度分级的生物标志物仍然是正在接受研究的一个领域，它对于临床实践的意义仍然需要清楚地阐明。为了检测出隐匿性或者无症状性 CHD，除了标准病史以外，无症状性老年患者的物理检查以及简单的实验室检查、进一步的诊断性检查（颈动脉超声、跑步机试验、心脏超声、心电图或者电子束 CT）仍然互相矛盾，并且没有被广泛建议。

2. 慢性稳定性心绞痛老年患者　表现出怀疑 CHD 症状的老年患者应该接受堵塞性冠状动脉疾病可能性的类似的评估，这个评估是建立在症状特征包括心绞痛类型（非心绞痛、非典型性或者典型性）、心绞痛的过程（稳定性的、进展性的或者不稳定性的）和它的持续时间上的。这种针对患者的“预测疾病可能性”的最初评估应该引导进一步的诊断性检查。特别指出的是，临床医师们需要知道，根据贝叶斯理论（Bayesian theory），所测人群中疾病的发病率可以影响一种检查的预测性价值。举例来说，临床医师可能会根据一名高危老年女性（预测此疾病的可能性为 80%）的负荷试验阴性结果而排除 CHD 的存在，而这名患者试验后发生显著 CHD 的可能性仍然超过 60%（表 76-1）。由于这些原因，应该考虑对于高度怀疑冠状动脉性疾病的老年患者，直接建议行心导管术（如果血管再建术是合适的选择）。在另一个极端，有着较低的 CAD 预测可能性（≤20%）的患者（例如无危险因素、正常 ECG、非常不典型性症状）经常在临床上是有迹可寻的，他们或者应该接受出现症状的（胃肠道、肺、骨骼肌等）其他的病因学评估。有着中等预测可能性（20%～70%）的老年患者的负荷试验容易最大限度地影响临床治疗决策。

**表 76-1　年龄对压力测试预期值的影响（Bayes 定理）**

| 病史 | 年龄（岁） | 试验前显著 CAD 发生可能性*（%） | 平板试验 | 试验后显著 CAD 发生可能性（%） |
|---|---|---|---|---|
| 女性，典型胸痛高血脂 | 45 | 30 | 阳性<br>阴性 | 56<br>16 |
| | 75 | 80 | 阳性<br>阴性 | 92<br>63 |
| 女性，不典型胸痛无危险因素 | 45 | 5 | 阳性<br>阴性 | 12<br>3 |
| | 75 | 35 | 阳性<br>阴性 | 62<br>18 |

CAD：慢性动脉疾病；* 平板试验灵敏度＝68%，特异度＝77%

建议做负荷试验时，现有的指南仍然建议标准化运动试验 ECG 作为大部分患者的测试选择。这些测试提供了很多重要的诊断信息（包括运动时间和血流动力学反应），同时也有心肌缺血的心电图指征（ST 段压低）。然而，由于失代偿或合并疾病或残疾的原因，老年患者在进行传统负荷试验时频繁地遭遇困难，修正以后的有着低起点和缓慢的强度升级的运动模式可能会给他们带来好处。对于不能充分运动的患者来说，另外一个选择就是进行以药物为基础的负荷试验（多巴酚丁胺、腺苷或者双嘧达莫）。

基础 ECG 不正常（静息 ST 段压低、左束支传导阻滞、拉伸应力刺激的左心室肥厚或者起搏节律）的老年患者，需要进行影像检查比如核素灌注显像或者负荷心脏超声。尽管这些检查明显增加了费用，但提高了单独应用负荷 ECG 之外的诊

断准确性，还能够提供定位和冠状动脉性疾病程度的信息。已发表的负荷心脏超声以及核素成像的敏感性和特异性（每一个是80%～90%）在大部分系列中都是相同的。那么，在当地是否有检查设备以及专业技术的基础上，才能在这两者之间作出选择。

老年患者心导管术的使用需要以它潜在的危险-受益比值为基础。尽管在目前的临床实践中，心导管术已经变得很普遍和相对安全，但是它仍然可以引起血管损伤、出血、MI、卒中甚至死亡，尽管这非常罕见。更高的年龄轻度地增加了这些风险；然而，即使是在那些年龄>75岁的患者中，对生命的危险度仍然<0.2%，其他严重的恶性事件的危险度<0.5%。如果从心导管术获得的信息不太可能影响治疗决策的时候，患者面对即使是最小的风险也是不值得的。比如，心导管术对一名非冠状动脉血管重建术适应证的老年患者来说有着有限的作用，这是以医学合并疾病、感知的衰减或者个人选择为基础的。

## 五、急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndromes, ACS)

ACS的病理生理涉及粥样硬化斑块的破裂、血小板的激活/聚集和栓塞、内皮细胞功能失调、炎症反应和血栓形成。如果血栓完全堵塞了血管，患者就会经历急性MI，并且经常可以在ECG上观察到损伤（如ST段的抬高）。作为对比的是，斑块破裂的患者也能够形成非堵塞性的血栓，这导致了心内膜下的心肌缺血。这样的患者经常有胸痛症状的加重（不稳定性心绞痛），也可能在ECG上有更多微小的改变（如T波扭转或者ST段的压低）。有证据显示在老年患者中促凝标志物和凝血因子的血浆水平是升高的，但是面对老年患者，升高的血栓易感性或者当有其他传统血栓事件危险因素伴随时引起危险度的改变，目前仍不清楚这些发现是否能够成为独立的危险因素。

还存在很大比例的老年患者，他们患有继发于慢性合并疾病加重期或者急性医学疾病的ACS，这包括败血症、急性失血或者慢性贫血、肺炎、肺栓塞、慢性阻塞性肺病、充血性心力衰竭、心律失常或者高血压急症。最近的一个回顾性研究证实，接近30%的患者表现为伴随MI的、急性的、非心脏病的状态，这导致住院率升高，还引起接受心脏病治疗和有创心脏病治疗的变化。这些“继发性”ACS通常发生在患者需氧量升高或者有血流动力学压力之时，同时这些患者大部分患有潜在的冠状动脉性疾病。

临床表现为快速进展的、严重的和顽固的或者发生在静息状态的心肌缺血的心肌缺血型老年患者，应该立刻转移至为进一步评估而设的急症病房。对于心肌损害的初步测试应该包括ECG、心肌标志物（肌钙蛋白I或T）和（或）肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoforms, CK-MB)。有些患者表现出明显的ST段抬高，这可以明确地诊断为ST段抬高性MI(ST-segment elevation MI, STE MI)。然而，其余的患者ECG也许没有诊断价值，并且经常根据心肌标志物的升高和短暂趋势，伴或不伴EKG的变化而做出诊断。这类患者被归类为非ST段抬高性ACS(non-ST-segment elevation ACS, NSTE ACS)。

## 六、预　后

多种研究已经证实，一旦表现出CHD的症状，患病率和病死率会随着年龄的增长呈稳定上升趋势。在两个非常大型的ST段抬高患者的随机试验中，年龄是长期和短期病死率的单独的最强烈的预测因子，65岁以后每年的死亡危险度升高6%。在另一大型注册人群中，65－74岁的因MI住院的患者，在住院期间的可能病死率是那些55岁或者更年轻患者的4倍多，在85岁以上的患者中危险度会升高10倍以上。老年患者还更有可能有MI的并发症，包括心衰、心源性休克、心脏破裂、房颤、卒中、急性肾功能不全和肺炎。最后，年龄≥75岁的患者在急性MI后被送到医院的可能性是65－69岁患者的3倍。

认为年龄的逐渐增加会导致MI的病死率和发病率升高的理由是多方面的。老年患者有更少的心肌储备和更多的合并疾病（例如肺、肾和认知功能的衰减），这限制了针对心脏病事件的代偿能力。如以上所述，当心脏病事件是另一种潜在的致死性主要疾病（如败血症）的并发症时，老年患者还经常表现为“继发性”MI，这导致了高病死率。最后，有MI表现的老年患者后期常常接受

更少的进一步治疗，并且比年轻患者更少接受潜在的可以挽救生命的有创治疗。

**(一)急性冠脉综合征的治疗**

1. *老年患者的纤溶和直接血管成形术* ST段抬高性MI患者治疗的主要目的是运用药物方法（比如纤溶）或者经皮球囊血管成形术介入治疗，提供早期再灌注治疗。很多研究已经证实，有急性ST段抬高性MI患者，及时行再灌注治疗（纤溶治疗或者直接血管成形术）会提高生存率。在来自Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group的一篇阐述主要溶栓方法的综述中，综合分析了58 000名患者，证实了接受溶栓治疗的有STE MI或者束支传导阻滞的75岁或者年龄更大的患者，他们的死亡相对危险度降低了15%。尽管相比年轻患者，老年患者死亡相对危险度降低得更少。同<55岁的患者相比，年龄>75岁的患者通过纤溶获得生存率的绝对受益是前者的3倍。

另外，两个研究中的一项调整型观察分析运用心血管合作计划（Cooperative Cardiovascular Project）数据库，报道了年龄≥75岁的纤溶患者与接受标准化药物治疗的患者相比，实际上有更高的30d病死率。有趣的是，一项分析回顾1年后的治疗效果时，在年龄极大患者中的早期治疗危险度发生了逆转，那些溶栓治疗的患者在此期间后实际上有更好的生存率（OR 0.84，95% CI 0.79～0.89）。

溶栓治疗带来的可能性益处必须仔细地同它所带来的风险相比较，尤其是在老年患者中。来自纤溶治疗试验（Fibrinolytic Therapy Trialists）的meta分析显示年纪>70岁的患者同年龄<60岁的接受溶栓治疗后的患者相比，发生颅内出血这一溶栓后最害怕的并发症的相对危险度大了接近3倍。牢记了这一点，临床医师们应该意识到颅内出血是一个罕见事件，并且在主要的试验中溶栓后颅内出血这一并发症的绝对危险度在>70岁的患者中是0.7%～2.1%，在那些>85岁的患者中是接近3%。颅内出血的危险因素包括低体重、升高的血压、面部或者头部创伤以及痴呆。有试验发现痴呆能够显著提高颅内出血的危险度3倍之多。

同这些溶栓的混合性结果相比，对STE MI患者进行及时的经皮穿刺腔内冠状动脉成形术（percutaneous transluminal coronary angioplasty，PTCA）再灌注治疗，几乎在所有年龄组中普遍地与有效的结果联系在一起。比如说，最近的一个随机试验在STE MI的患者中，将直接PTCA同溶栓治疗进行比较，结果显示3h内进行PTCA的患者发生死亡、MI和卒中的相对危险度降低了40%。一系列观察分析同样支持在老年患者中针对MI进行的直接PTCA。在心血管合作计划分析中，急性MI的老年患者与未治疗或溶栓治疗相比，急诊PTCA是与降低的30d内和1年内病死率联系在一起的。在一个以极高危MI患者、病程并发心源性休克（比如低血压和组织低灌流的征象）为研究对象的试验中，观察到了对老年患者进行成功的直接PTCA的唯一限制。在另一个试验中，那些随机进行直接PTCA的患者有着显著升高的生存率；然而，这一作用是有年龄依赖性的，那些年龄>75岁的患者行PTCA治疗后，实际上有着更高的病死率。

2. *抗血小板治疗* 有非常强烈的证据支持有CHD危险的患者服用阿司匹林有着长期益处。在Antithrombotic Trialists' Collaboration中进行了阿司匹林试验的meta分析，包括了超过135 000名患者，认为在心血管事件的危险度上降低了25%，并且在更大年纪的患者中观察到了类似的益处。在44 000名无已知CHD人群中进行的Physician's Health Study发现，同服用安慰剂的人群相比，随机服用阿司匹林的人群有更低的44%的发生后发MI的危险度。来自Nurse's Health Study的观察数据提示，在女性中为预防原发CHD而服用阿司匹林有着类似的益处。这些研究以及其他的研究推荐，对于年龄>40岁的有1个或多个CHD危险因素的所有患者，每日应服用阿司匹林。尽管阿司匹林的确切剂量还需要继续讨论，但已有证据提示，阿司匹林的剂量>150mg/d时，更高剂量升高了出血的危险度，它的药效并没有得到提高。

氯吡格雷是一种噻吩吡啶，阻止ADP依赖的血小板聚集。在不稳定性心绞痛治疗中运用氯吡格雷阻止复发事件试验（Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial）中被发现，氯吡格雷可以将增加的益处加诸于

NSTE ACS的阿司匹林疗法上,它使心血管死亡、MI或者卒中相对危险度降低20%。研究发现在老年患者中有类似的益处;然而,已登记注册的数据提示,MI后的老年患者住院时服用氯吡咯雷还是较少的。在小部分的阿司匹林过敏患者中推荐可选择氯吡咯雷来代替阿司匹林。需要进行长期双重抗血小板治疗或者口服华法林抗凝的患者,建议服用减少的阿司匹林剂量,每天81mg。

静脉内糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药在高危ACS(包括ST段异常和肌钙蛋白阳性)患者中,与阿司匹林和肝素进行联合应用时,同样被证实有额外的益处。比如,血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa在不稳定心绞痛中运用依替巴肽(Integrilin)行受体抑制治疗试验(Platelet Glycoprotein Ⅱb/Ⅲa in Unstable Angina:Receptor Suppression Using Integrilin Therapy)中发现,和安慰剂治疗相比,埃替非巴肽(eptifibatide)治疗有死亡或者非致死性MI发生率显著整体降低。在70—90岁的患者中同样可以观察到这些益处。然而,在那些80岁或者更大年纪的患者中未能观察到这些益处,并且发现了与之相关的出血性事件发生率升高。后来的这些发现提示,老年患者服用这类药物时,适当的剂量是非常重要的。尤为值得注意的是,小分子糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药(埃替非巴肽或替罗非班)是通过肾代谢的;因此,老年患者经常需要减少剂量。总体来说,在合适的、有选择性的可能行心导管术的急性MI老年患者中,糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药看起来占有一席之地。需要进行进一步的研究以明确针对老年患者的剂量、在异质性老年人群中的安全性以及有效应用。

3. *抗栓治疗* ACS的临床试验已经证实,应用抗栓治疗可以减少心血管事件的发生,并且这些发现已经扩展到老年人群中,这使得ACC/AHA把他们的使用作为1类推荐。尽管如此,登记数据反映出同比他们年轻的相应患者相比,老年患者中抗栓治疗应用降低。普通肝素联合应用抗血小板治疗是与ACS患者中死亡或者MI的明显降低联系在一起的。但是,延长的部分促凝血酶原激酶时间和出血反映出老年患者更容易受到剂量过大的影响,因此郑重考虑有关抗栓治疗的使用是必要的。使用低分子肝素治疗ACS也有来自临床试验的证据支持,同普通肝素相比,还有一些证据支持它有着更好的临床结果。这些研究的亚组分析证明,老年患者使用低分子肝素治疗有更大的相对受益,但是,顾虑仍然与老年患者使用低分子肝素的剂量有关,因为这些药物是通过肾代谢的,并且与过大剂量和出血并发症相关,这都被认为是增加的不良反应。深入理解和明确ACS老年患者中抗栓治疗的有效性和安全性是进一步的需要。

4. *β受体阻滞药* β受体阻滞药治疗已经证实在MI后患者中可以减少心血管事件和死亡率。一项25个随机对照试验的meta分析显示,在初发MI患者中,β受体阻滞药可以减少25%的所有原因的死亡和再梗死。来自一项修改后观察分析的数据证实,急性MI后的老年患者接受β受体阻滞药的治疗,同那些未接受治疗的患者相比,1年内死亡率降低33%。在有慢性心衰和左心室功能降低的CHD患者中,这些长期益处更加显著。β受体阻滞药降低了心肌耗氧量,提高了冠状动脉血流量,在慢性心绞痛老年患者的治疗中是基础治疗。

虽然β受体阻滞药有益,但老年患者经常容易受到药物低血压作用的伤害。由于传导系统退化和减低的肾上腺素张力,老年患者还会对β受体阻滞药表现出不同的反应。另外,最近的一项试验发现MI患者早期服用β受体阻滞药能够加大充血性心衰的危险度和导致更坏的后果。因此,老年患者中药物的服用和剂量的逐渐增加应该谨慎地同潜在的药物与药物之间相互作用的回顾一起进行。

**(二)二级预防**

在所有年龄组患者中,药物治疗对减少CHD的发病率和病死率发挥着重要的作用。事实上,由于CHD老年患者面对更高的整体风险,预防措施的益处实际上在绝对期容易随着年龄的增长而增加,相应的"需接受治疗的患者数"在下降。二级预防的目的是减少初发MI患者心血管事件的再发生率。这些治疗致力于对已知传统危险因素进行逐渐控制,比如高血压、高脂血症和戒烟。

进一步研究已经证实,肾素-血管紧张素-醛固酮(renin-angiotensin-aldosterone)系统是高血压、炎症反应、粥样硬化和最后增加的心血管危险事件关键的一个决定因子。有强烈证据支持,

ACE 抑制药是安全和有效的高血压治疗措施，可以提高心功能降低、心力衰竭和大面积前壁心梗的 MI 后患者的生存率。最近，Heart Outcomes Prevention Evaluation 研究扩大了 ACE 抑制药对几乎所有已知 CHD 或者高危 CHD 患者的有益性。在 Heart Outcomes Prevention Evaluation 研究中，CHD 患者和其他高危 CHD 患者（比如糖尿病加一个或多个心脏病危险因子）被随机分配，每日服用 10mg 雷米普利和安慰剂作对比。5 年后，雷米普利治疗的患者同那些未做治疗的患者相比，有 26%的更低 CHD 死亡危险度。MI、充血性心衰、卒中、肾功能不全和甚至是糖尿病形成的比率，在 ACE 处理过的患者组中更低。年龄≥75 岁的患者同更年轻的患者相比，ACE 抑制药的药效更加强烈。目前的指南建议，心室功能降低、糖尿病或者高血压的所有 CHD 患者考虑服用 ACE 抑制药。一些专家已经建议，所有患有已知 CHD 的患者中应该服用这类药物，不管其他的危险因素或者左心室功能，然而，仍旧有与此主题相关的临床试验证据与之矛盾。血管紧张素受体阻滞药（Angiotensin receptor blockers，ARBs）同 ACE 抑制药类似，被设计成可以产生心血管系统内的抗高血压和抗炎反应。最近的研究证明，这些药物可以降低心血管事件。几个随机对照试验已经表明，与 ACE 抑制药类似，ARB 能够延缓糖尿病肾病和微量白蛋白尿的进展。总体而言，有数据支持运用已知 ACE 抑制药进行心血管事件的一级预防和二级预防，对不能耐受 ACE 抑制药的患者（绝大部分是很严重的咳嗽）考虑 ARB 替代治疗。继发于 ACE 抑制药治疗的血管性水肿患者，由于交叉反应的危险性不能服用 ARB。然而，老年患者服用时，应该谨慎评估血清电解质和肌酸，因为这些药物能够引起肾功能减弱和高钾血症。

有几类药物致力于降低血清胆固醇，包括贝特类、胆汁酸螯合剂、烟酸、鱼油和 HMG-CoA（hydroxymethylglutaryl coenzyme A）还原酶抑制药（他汀类）。在这些药物中，他汀类在 CHD 一级预防和二级预防中，有最强烈的证据支持它的有效性。处理来自 5 大他汀类药物随机对照试验混合数据的 meta 分析——2 个是一级预防，3 个是二级预防——表明，他汀类药物使冠状动脉性疾病相对危险度平均降低 31%和冠状动脉性死亡相对危险度平均降低 29%。不幸的是，在这 5 个试验中，只有 1 个是包含了年龄≥65 岁的患者，没有 1 个包含年龄≥75 岁的患者。因此，直到最近的心脏保护研究（Heart Protection Study）出现，脂质降低是否有益于年龄极大的患者仍然没有定论。

Heart Protection Study 把 40－80 岁的已知 CHD 或者高危 CHD 患者，随机分配服用辛伐他汀（每日 40mg）或者安慰剂。5 年后，同服用安慰剂相比，服用辛伐他汀的患者心血管死亡相对危险度降低 16%，主要心血管事件相对危险度降低 22%。最为重要的是，脂质降低治疗的益处是不依赖于年龄的，在那些八十几岁的患者中仍然可以有这些益处。同最近的这个试验结果相符合的是，NCEP 指南对于脂质降低的治疗不包括年龄组的除外或者针对特定年龄的推荐。尽管降低脂质的治疗在老年患者中普遍是安全的，但还是建议进行肝功能的常规监测。

在 MI 后期进行的预防心血管事件再发生的脂质降低加强治疗，已经证实对老年患者有益。在 PROVE IT-TIMI 22 试验中发现，在心血管事件的减少上，≥70 岁的老年患者同年轻的相应患者相比能获得更大的益处。另外，结果提示，如果达到 NCEP＜70mg/dl 的任意 LDL 目标值，同更年轻的患者相比，在老年患者中可以阻止多达 4 倍的心血管事件。他汀治疗的单独降低脂质之外的益处——所谓的多效性——仍然是需要深入研究的领域，作为这些药物对心血管整体益处的潜在贡献，它还揭示了斑块稳定性、抗炎效应和内皮细胞功能提高的机制。

**（三）MI 后的检测**

MI 后期间不仅需要开始、继续使用已总结的循证医学治疗，还需要对个体未来心血管事件的危险度进行进一步的评估。治疗指南推荐，所有已经诊断为 MI 的患者，都应该评估左心室功能（通过心脏超声或者其他方式）和冠状动脉性疾病的严重程度。NSTE ACS 患者 MI 后危险度的评估有两个选择，对没有禁忌证的所有患者行血供重建常规血管造影术，或者对那些根据症状确定的或通过询问可证明的心肌缺血（“心肌缺血诱发的”方式）进行保守药物治疗的患者选择性地进行

血管造影术。尽管过去曾经提示“早期有创”(心导管术)和无创(负荷试验)方法是具有相同价值的方法,但最近的临床试验提示,对心血管事件复发危险度升高的患者来说,早期有创治疗更加合适。随着同时期试验方法的引入,TACTICS-TIMI-18 试验把非稳定性心绞痛/NSTE ACS 患者随机分配到这两个方法试验中,发现早期有创治疗(48h 之内)的患者同非手术治疗的患者相比,病死率、非致死性 MI 或 6 个月内再住院率是更低 20%。有趣的是,在≥65 岁的患者中登记成功的早期有创治疗的老年患者(40%的患者≥65 岁)30d 内死亡或者非致死性 MI 的相对危险度降低 44%(有创 5.7%,非手术治疗 9.8%,$P<0.05$),在>75 岁的患者中相对危险度降低 56%(有创 10.8%,非手术治疗 21.6%,$P<0.05$)。在与年轻患者对应的老年患者中,发现了与这些结果相符合的更大的益处。

## 七、冠状动脉血供重建术

老年 CHD 患者治疗的一个主要挑战是谁应该选择进行冠状动脉血供重建术。在更年轻的患者中,随机临床试验通过确认亚组将这一决定程序简化,PTCA 或者冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft,CABG)提高了治疗之外的生存率或者生活质量。然而,在这些关键试验中,并不包括年龄>75 岁的患者。相反,临床医师和患者必须信赖在急诊手术的危险度和长期的潜在益处之间进行仔细比较。

血供重建术之后的手术死亡率随着年龄的增长发生了极大的和渐进性的升高。图 76-3 展示了 National Cardiovascular Network Revascularization 数据库中的 123 991 名患者血管成形术和 CABG 之后的再住院病死率危险度。从这些数据中可以清楚地知道,年龄相关的手术死亡危险度并不是十分严格的线性关系,而是在超过 75 岁以后迅速地升高。另外,在任何年龄段,CABG 患者同接受血管成形术的患者相比,有 2~3 倍或更高的死亡危险度。然而,技术上的进步已经使手术成功率升高,这两种手术危险度降低。因此,尽管高危患者才会接受这类手术,但在 Society for Thoracic Surgery 数据库中≥65 岁的患者 CABG 后的死亡危险度在 1990 年和 1999 年下降接近 20%,现在停留在刚超过 4%的水平上。Society for Thoracic Surgery 设计了一种危险度模型,可以用来指导判定患者手术发病率和死亡率的危险因子的作用,也可以用来进行管理患者。以网络为基础的危险度计算器在以下网址可以找到 http://www.sts.org。

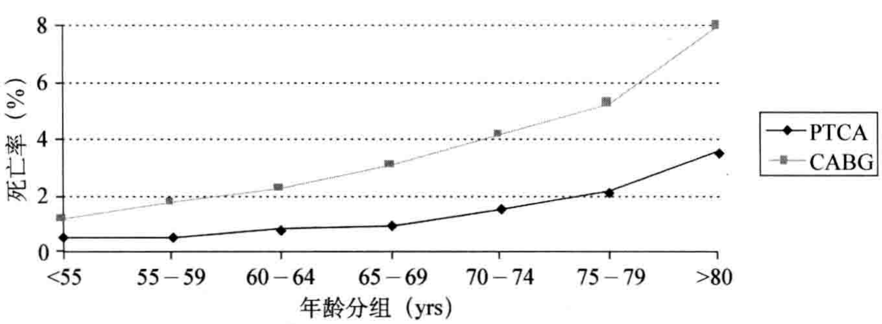



**图 76-3　根据年龄分组的冠状动脉搭桥术及血管形成术后患者的住院死亡率**(National Cardiovascular Network Registry 1994-1998).

非致死性手术并发症(卒中、MI 和肾衰竭)也随着年龄增长呈曲线增长,在与接受血管成形术患者相对应的 CABG 患者中,这些并发症的发病率更高。手术卒中和智力下降的风险对很多老年患者来说至关重要。据报道,同接受血管成形术的患者<1%的永久性明显卒中的发生率相比,年龄≥75 岁的 CABG 患者有 3%~6%的卒中发生率。另外,通过高度灵敏性神经系统认知功能测试,Newman 和他的同事发现,有多达 50%的各年龄层接受 CABG 的患者出院后可测量到神经系统认知功能减弱。尽管一半患者的首次功能减弱在 6 个月内就发生恢复,但他们中的很多人在

长期的随访中还是再次发生认知功能缺陷,这预示着一个减弱的认知功能状态。然而,最近的一项研究比较了 CABG 后和血管成形术后以及年龄相符的对照组的认知能力,发现各组之间没有有意义的临床认知行为的退化。类似的是,希望通过非体外 CABG 和传统的体外 CABG 进行比较来提高神经系统认知功能的最初热情已经减弱。因为最近的一项随机试验的结果证实,两组之间存在同等的认知结果,尽管长期随访仍会进行,尽管增加的年龄对于手术并发症是普遍存在的一个主要的危险因素,但这并不是需要考虑的唯一因素。比如,应用已发布的危险模型可以将 80 多岁的 CABG 患者死亡的可能性进行分层,从没有其他合并疾病的"健康"患者的 2%～3%到有多个危险因素(比如糖尿病或者以前存在的脑血管疾病)患者超过 30%。同再灌注治疗一样,必须认真权衡血运重建术的危险度和潜在的益处,包括生存期延长、心功能提高或者两者兼有。艾伯塔省冠心病结果评估计划(Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease)检查了超过 6000 名 70－90 岁的接受心导管术患者的治疗措施和最终结果。同药物治疗相比较,接受 CABG 或者 PTCA 的患者有显著的更高的调整后 4 年生存率(CABG 87%,PTCA 84%,药物治疗 79%,$P<0.01$)。血供重建术的这些有关生存率的益处在 80 多岁患者中也可以拥有,在所有年龄组中随着患病血管的数目以及左心室功能失调程度的增加,此生存率带来的益处有着同比的提高。其他的观察分析已经证实了艾伯塔省冠心病结果评估计划的结论。总的来说,这些研究强烈地提示,多发冠状动脉性疾病的老年患者如果接受了 PTCA 或 CABG,和他们若是接受药物治疗相比会有更高的生存率。

除了生存率之外,还有不断增多的文献提到,PTCA 和 CABG 也能降低 CHD 老年患者的心绞痛症状,提高他们的心功能。一开始,治疗方案选择和其他的基础临床因素为主题的一些观察研究报道了这些结果。最近,慢性症状性冠状动脉性疾病老年患者的有创治疗和药物治疗对比试验(Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients with Chronic Symptomatic Coronary Artery Disease trial)证实了类似的结果。这一试验将 305 名≥75 岁的慢性心绞痛患者随机分配接受诊断性心导管术(随后行适合的冠状动脉血供重建术)或者接受最佳化药物治疗,其中只对有顽固性症状患者进行干预。那些随机接受心导管术和适当干预的患者,74%接受 CABG 或 PTCA,而几乎 33%的接受保守治疗患者 6 个月后接受了血供重建术。血供重建术后的老年患者同接受药物治疗的患者相比,他们的临床表现和几乎心功能的所有方面以及生活质量有了显著的提高。然而,试验中的临床终点事件混杂一片,在早期有创治疗中,6 个月内病死率升高而非致死性 MI 发生率降低。尽管这一随机试验受到样本量少的限制并且有着一些方法学上的挑战,它的结果对于 CHD 老年患者行血供重建术提供了进一步的支持。尽管我们还在等待更多的有代表性的随机试验,ACC/AHA 指南规定,年龄不应该成为排除血供重建术的唯一的标准,当同已知的科学证据相符合并且符合患者心愿的时候,药物和手术联合治疗在老年患者的治疗中有着辅助的作用。

## 八、特别思考

### (一)临床试验中的代表性不足

临床试验应该密切接近研究人群以提高适用性,然而,几乎所有国内的治疗指南都是建立在以年轻患者为主要研究对象的试验基础上,这些试验常规地、极大程度地没有代表老年患者。比如,在 1990 年之前,多达 60%的心血管临床试验明确地排除老年患者,甚至在最近的研究中(比如自 1995 年以来发表的),有少于 50%的研究登记了仅仅一名≥75 岁的患者。>75 岁的患者占据了 ACS 治疗临床试验登记人群的将近 9%,但是他们占了社区中接受 ACS 治疗患者的 37%以上。同试验人群相比,年龄差异反应在社区中接受 ACS 治疗患者的更大的平均年龄上,这突出了一个已知的事实,社区中接受 ACS 治疗的患者通常有更多的合并疾病和更高的与疾病相关的危险度。当所获试验结果来自小样本的更健康的老年患者时,这一常例把这些试验结果的解释变得复杂化。另外,研究提示,老年人群普遍感兴趣,愿意参与临床研究和试验终点事件,比如症状负荷、

功能状态以及生活质量，当把这些结果运用在老年人群中时，能够提供有意义的信息。为了提高存在于老年ACS患者和年轻ACS患者中的治疗差距，目前的趋势就是：排除限制年龄人群及提高高龄患者的据募率，这是朝着理解异质人群CHD所迈出的第一步。除了观察到的随着老化发生的生理和心血管的变化，基础伦理学的考虑是以医患关系为核心的，特别重视致力于保留个体的自主性和坚持"无害"原则。认识到年轻患者和老年患者之间的重要差异是以针对老年患者提供的以患者为中心的、有效的治疗为基础的(表76-2)。

表76-2 老年患者的主要区别

| 老年患者主要区别 |
|---|
| 心血管方面 |
| ·冠心病多支病变增加 |
| ·舒张性心功能异常 |
| ·动脉硬化，收缩性高血压，内皮功能障碍 |
| ·传导系统疾病增多 |
| 基本健康状况 |
| ·多病共存 |
| ·认知功能损害 |
| ·疾病症状不典型 |
| 社交方面 |
| ·社交受限 |
| ·视听障碍 |
| ·有限或固定经济来源 |
| ·正规教育欠缺 |
| ·不同的保健目标 |
| 药物方面 |
| ·多重用药 |
| ·药物代谢改变 |
| ·躯体成分不同 |
| ·分布容积改变 |
| 生物学方面 |
| ·贫血 |
| ·凝血和纤维蛋白改变 |
| ·炎性因子增多 |

### (二)肾功能和药理学

始终不变的是，个体的肾功能仍然是心血管疾病发生率和病死率的一个有力的预警器。在心血管合作计划(Cooperative Cardiovascular Project)中，MI后老年人群中的肾功能失调预示着不好的结果，比如，如果血清肌酸低于1.5mg/dl，那么1年内病死率是24%；如果肌酸高于2.5mg/dl，那么1年内病死率是66%。这一隐藏的危险导致用血清肌酸水平作代表，因为老年人群中的肾功能多是复杂的。比如，大部分实验室经常把血清肌酸值1.2mg/dl报为"正常"的结果。然而，若是考虑到样本是来自一名85岁的重达125磅的白种人女性，用Cockcroft-Gault公式计算，预计肾小球滤过率低于30ml/min，这同严重的肾功能减弱相一致的，这将使很多药物剂量的调整成为必需的。同急性冠状动脉性疾病老年人群治疗的专家会议(Panel on Acute Coronary Care in the Elderly)推荐的一样，所有≥75岁的ACS患者都应该计算肌酸清除率。另外，临床医师应该认识到住院期间和出院后肌酸清除率的变化，因为一些药物可能会对肾功能产生影响。来自全球急性冠状动脉性疾病终点事件研究(Global Registry of Acute Coronary Events study)提示，肌酸清除率每减少10ml/min，和年龄每增长10岁对住院期间病死率所产生的影响是一样的。不能过分强调肾功能失调在老年ACS患者管理中的作用，因为它在药理学作用中占有中心地位。

心血管药物是老年患者最普遍服用的药物，作为去脂体重和药物分布量减少的结果，老年患者可以频繁地观察到改变的药物效应动力学(如药物分布和代谢)。同时，这些因素使得血药浓度更高和半衰期延长。一种药物的药物效应动力学(如药物对靶细胞的作用)会随着年龄的改变产生巨大的改变，比如，心脏传导系统钙化的增加能够提高老年患者对于房室结阻断药的敏感度，这能引起严重的心动过缓。合并疾病和虚弱同样能够影响药物的选择和安全性。比如说，一名虚弱的老年人可能有摔倒的危险性更高，这能显著地提高抗凝药出血并发症发生的可能性。最后，老年人群中多种药物的联合应用经常是一个严肃的主题，用药混乱和(或)妨碍性结果能引起威胁生命的药物-药物相互作用和严重的并发症。据估计，25%的老年患者至少有一种药物不良反应，药物不良反应能引起3%～10%的老年患者住院治疗。老年病学家有这样一句谚语，"起效慢，作用慢"，正是由于认识到了多种药物联合作用、改变

的药物分布和清除率、药物不良反应普遍存在于老年患者中。

**（三）患者的选择**

除了生理和药理学作用之外，心脏病的治疗计划需要考虑患者整体的健康状态以及他们的健康选择和接受危险度的意愿，尽管一些老年个体随着年龄的增长，热衷于非常活跃的、独立的生活，但有些老年人身体虚弱，受到不能活动和（或）精神疾病的困扰。除了健康和功能状态的差异性之外，老年患者的健康值也有很大的多样性。一些人认为疾病和不能活动是不可避免的，对于进一步的药物治疗或手术治疗没有兴趣。然而，若是有很好的认知能力，没有神经系统疾病，很多老年患者希望长寿。在住院期间，很多老年患者感到比较脆弱，放弃了家庭或者医生的医疗决定，而人们相信家庭或者医生都是为了患者的利益。关心老年人群，尝试直接达到老年患者的治疗目标，对患者提供有关每种治疗选择的潜在风险和益处这些必要的信息，是医生义不容辞的职责所在。

**（四）社会/经济问题**

最后，为了给老年患者制定一个合理的治疗计划，医生们必须考虑患者的社会和经济状况。交通问题是很多老年人受限制的一个主要问题，会打乱就近随访。很多的老年患者依靠固定收入生活，可能意识不到或者不承认他们不能支付心脏病的复合治疗费用。听力和视力缺陷会阻碍对于健康相关问题的沟通和交流。以前不好的医疗经历可能会影响老年患者由于后发原因而进行治疗的意愿。老年人群具有大学毕业学历的比例更加少，他们和信息及支持的重要来源进行联系的可能性更小。患病配偶的健康同样会对老年看护者的个人健康产生极大的影响。最近一项研究发现，在配偶住院或者死亡后，一名看护者伴侣的生存率同看护者升高的死亡危险度相关，尤其是最开始的30d。尽管没有经过彻底的研究，医生们还是必须认识到这些基础问题，理解额外的时间和注意对于确保医患间正确的沟通是非常必要的。

## 九、总　结

尽管在预防和治疗方面取得了显著的进步，但CHD仍然是老年患者中发病率和病死率较高的一个主要健康问题。根据我们的人口年龄，针对≥75岁患者给予高质量的、信息充分的心脏病相关治疗这一需求将会上升。老年患者有更大的年龄相关危险度，老年患者同年轻患者一样，如果不是更多的话，会从现在的治疗措施中得到同样多的益处，鉴于这一事实，我们强调提高治疗的机会。然而，老年患者CHD的治疗是在多方面健康状态的背景下进行的，这需要意识到非典型性ACS、变化的药物效应动力学、基础的认知和功能状态。记住这一点后，不断有证据证明，运用到年轻患者组的很多治疗计划当运用到年龄极大的患者时，仍是恰当的，ACC/AHA针对ACS指南的坚持则转化成了更好的结果（图76-4）。类似的

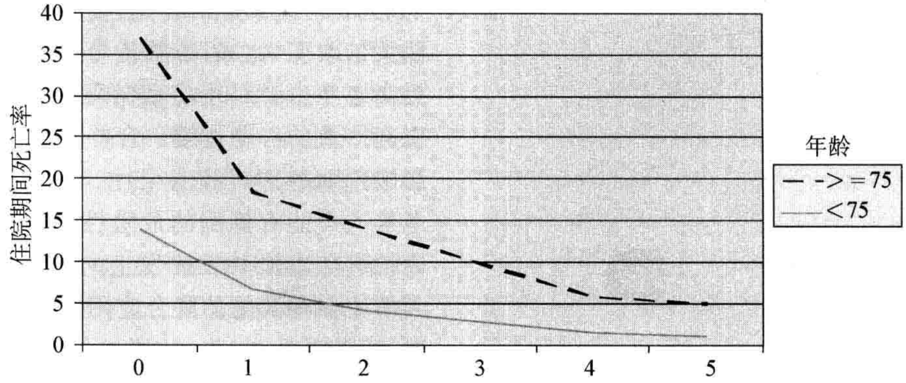



**图76-4　老年患者循证治疗，遵循ACC/AHA指南可以改善治疗效果**（Adapted from Alexander et al. Evolution in Cardiovascular Case For Elderly Patients With Non-ST-Segment Ele-vation Acute Coronary Syndromes：Results From the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol. 2005；46：1479，with permission.）

是，对多血管病变 CHD 老年患者来说，随着时间的推移，冠状动脉血供重建术的持久性超过了药物治疗，显示了发病率和病死率的降低。人们已经观察到，心血管试验已经开始转变，尝试包含范围更广的老年人群的登记注册，收集传统终点事件以外的信息，这将无疑会对老年心脏病学循证医学产生影响。通过行为测试对生理状态的虚弱程度进行确认，这可能会为老年患者在进行复杂的药物治疗或者血供重建术之前提供额外的危险度评估。这一信息还有可能鉴别出同一群体，他们可能从住院治疗或血供重建术前后的老年干预方法中获益。最后，当需要报道老年患者的研究结果时，研究必须集中在药物或者手术干预的相对安全性和有效性。在心血管治疗这个复杂的领域有很多大的挑战，但是，重新开始以患者为中心的模式，认真平衡所选择策略的风险和收益，可能既会提高目前的治疗水平，又能限制危害以及不利条件。

## 参考文献


[1] Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al: Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE national quality improvement initiative. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1479.

[2] Alexander KP, et al. Acute coronary care in the elderly: a statement for healthcare professionals from the acute cardiac care subcommittee, council of clinical cardiology. American Heart Association. Circultition. 2007;115:2549.

[3] American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2002. Available at: www. americanheart.org/ statistics/medical.html.

[4] Antithrombotic Trialists′ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71.

[5] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. J AM Coll Cardiol. 2004;44:671.

[6] Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. J AM Coll Cardiol. 2000;36:723.

[7] Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs. thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. JAMA. 1999;282:341.

[8] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006;355:260.

[9] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina).J Am Coll Cardiol 2002;40:1366.

[10] Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al.; for the GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest. 2004;126:461.

[11] Cannon Cp, Wreintraub WS, Demopoulos LA, et al.; for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitor tirofiban. N Engl J Med. 2001;344:1879.

[12] Cheitlin MD, Gerstenblith G, Hazzard WR, et al. Do existing databases answer clinical questions about geriatric cardiovascular disease and stroke? Am J Geriatr Cardiol. 2001;10:207.

[13] Christakis NA, Allison PD. Mortality after the hospitalization of a spouse. N Engl J Med. 2006;354:719.

[14] Cohen HJ, et al. A controlled trial ofinpatient and

outpatient geriatric evaluation and management. N Engl J Med. 2002;346:905.

[15] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation. 1999;100:1464.

[16] Ernest CS, Worcester MU, Tatoulis J, et al. Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. Ann Thorac Surg. 2006;81:2105.

[17] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ⅲ). JAMA. 2001;285:2486.

[18] Ferrario CM, Strawn WB, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2006;98:121.

[19] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortaliry and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343:311.

[20] Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. N Engl J Med. 1992;326:242.

[21] Gibbons JG, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary: a Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Circulation. 1997;96:345.

[22] Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation. 1999;99:2829.

[23] Goff DC, Feldman HA, McGovern PG, et al.; for the Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Study Group. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. Am Heart J. 1999;138:1046.

[24] Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Decade-long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. Arch Intern Med 2000;160:3217.

[25] Graham MM, Ghali WA, Faris PD, et al. Survival after coronary revascularization in the elderly (APPROACH). Circulation. 2002;105:2378.

[26] Greenland P, Smith SC, Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role oftraditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. Circulation. 2001;104:1863.

[27] Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. Am J Geriatr Cardiol. 2001;10:345.

[28] Hasdai D, Holmes DR, Jr, Criger DA, et al.; for the PURSUIT Trial Investigators. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Am Heart J. 2000;139:858.

[29] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterollowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7.

[30] Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, et al. Deaths: Final Data for 2003. National Vital Statistics Reports. Vol. 54, No. 13. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics;2006.

[31] Kandzari DE, Granger CB, Simoons ML, et al.; for the GUSTO-Ⅱ nvestigators. Risk factors for intracranial hemorrhage and nonhemorrhagic stroke after fibrinolytic therapy. Am J Cardiol. 2004;93:458.

[32] Kausik KR, Bach RG, Cannon CP, et al.; for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. Eur Heart J. 2006;27:2310.

[33] Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of β-blockers for the

treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: Nation Cooperative Cardiovascular Project. JAMA.1998;280:623.

[34] LaRosa JC, He J, Vupputuri S, et al. Effects of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1999; 282: 2340.

[35] Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA.2001;286:708.

[36] Lichtman JH, Fathi A, Radford MJ, et al. Acute, severe noncardiac conditions in patients with acute myocardial infarction. Am J Med. 2006;119:843.

[37] Mari D, Mannucci PM, Coppola B, et al. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. Blood. 1995;85:3144.

[38] Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, et al. Acute myocardialinfarction in the elderly: differences by age. J Am Coll Cardiol. 2001;38:736.

[39] Mittelmark MB, Psaty BM, Rautanariu PM, et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults: the Cardiovascular Health Study. Am J Epidemiol 1993;137:311.

[40] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al.; for the Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoraac Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronaryartery bypass surgery. N Engl J Med. 2001;344:395.

[41] Pasquali SK, Alexander KP, Peterson ED. Cardiac rehabilitation in the elderly. Am Heart J. 2001;142: 748.

[42] Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. Ann Intern Med. 1993;118:81.

[43] Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, et al. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. J Am Ger Soc. 2006;54: 1674.

[44] PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1998;339:436.

[45] Rosengart TK, Sweet JJ, Finnin E, et al. Stable cognition after coronary artery bypass grafting: comparison with percutaneous intervention and normal controls. Ann Thorac Surg 2006;82:597.

[46] Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al.1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction).Circulation.1999;100:1016.

[47] Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ, et al.; for the GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). Heart, 2003;89:1003.

[48] Scheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND Ⅲ, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1 19.

[49] Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. Ann Intern Med 2002;137:555.

[50] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Assoaation Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation. 2001;103:3019.

[51] The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145.

[52] The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206.

[53] The TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME). Lan-

哈兹德老年医学

cet. 2001;358:951.

[54] Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2006;355:2631.

[55] Wei JY. Age and the cardiovascular system. N Engl J Med.1992;327:1735.

[56] White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW, et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Straregy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein Ⅱb/Ⅲa Inhibitors (SYNERGY) trial. Am Heart J. 2006;152:1042.

[57] Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients >75 years of age). An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Circulation. 2002;105:1735.

[58] YusufS, Zhao F, Mehta SR, et al.; for The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Triallnvestigators. Effects ofclopidogrelin addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345:494.

# 第 77 章　心脏瓣膜病

原著　Nikhila Deo，Niloo M. Edwards
译者　方宁远



## 一、主动脉瓣狭窄

1. 病因学　在老年人群中主动脉瓣狭窄的发生率为 2%～9%，是最常见的老年心瓣膜病。老年人主动脉瓣狭窄的病因学包括正常三叶主动脉瓣钙化、先天性两叶主动脉瓣钙化和风湿性心瓣膜病。

在 65 岁以上主动脉瓣狭窄的老年人中，约 90%是由于三叶主动脉瓣钙化所致。尽管主动脉瓣钙化的病理过程和动脉粥样硬化有较多相似之处，如脂质沉积、炎性反应、血管新生和钙化，但其确切病因尚不清楚。先天性两叶主动脉瓣畸形是成年人最常见的先天性瓣膜病；该病在新生儿中患病率约为 2%，其中仅 1/3 由于瓣膜退行性变而发展为主动脉瓣狭窄，多数在 40—60 岁出现症状，因此该先天性疾病不是老年人主动脉瓣狭窄的主要原因。风湿性疾病一般年轻时发病，主要侵犯二尖瓣，同样也不是导致主动脉瓣狭窄的主要原因。

2. 临床表现和诊断　主动脉瓣狭窄在发病后较长一段时间没有临床症状，但心脏听诊可发现响亮而粗糙的收缩中晚期、递增—递减型杂音，向颈部传导，以胸骨右缘第二肋间最为明显；第二心音（$S_2$）逆分裂。特征性的表现为细迟脉（pulsus parvus et tardus）：颈动脉触诊脉搏细小而微弱，搏动明显延迟。这些体征在老年人中并不典型，因为老年人血管床发生增龄性变化，且心室收缩功能减弱。

美国心脏协会建议：若心脏听诊发现 3 级或 3 级以上收缩早、中期杂音，收缩晚期或全收缩期杂音，则应行心脏超声检查。老年人出现心脏杂音的原因可能为主动脉瓣硬化而无明显瓣膜狭窄。主动脉瓣狭窄可分为轻、中、重三度（表 77-1）。

表 77-1　主动脉狭窄的心脏超声表现

| | 轻度 | 中度 | 重度 |
|---|---|---|---|
| 主动脉瓣面积（$cm^2$） | >1.5 | 1.0～1.5 | <1.0 |
| 速率（m/s） | <3 | 3～4 | >4 |
| 平均压差（mmHg） | <25 | 25～40 | >40 |

该病进展的平均速度为：主动脉瓣口血流速度每年递增 0.3m/s，瓣口面积每年递减 0.1$cm^2$。但不同患者具有个体差异，因此无症状的轻、中度主动脉瓣狭窄者必须定期随访。

主动脉瓣硬化的定义为主动脉瓣叶增厚而无左室流出道梗阻。主动脉瓣硬化在 65 岁以上老年人中约占 25%；75 岁以上老年人发生率更高，约占 48%，相关因素包括男性、高血压病、吸烟、糖尿病和血脂异常。其发展为主动脉瓣狭窄的比率尚不明确，但在“心血管健康研究”（Cardiovascular Health Study）中发现：在校正其他心血管危险因素后，心血管不良事件的发生率仍与瓣膜硬化相关。其机制尚未明确，且目前对于主动脉瓣硬化仍无相关指南规范治疗方法。

老年患者在瓣膜置换术前需行冠状动脉造影。若对瓣膜狭窄的严重程度有疑问，则可通过心导管准确测定主动脉跨膜压，以明确狭窄的严重程度；但对无症状或非侵入性检查结果与体检发现相符的患者不推荐测跨膜压。

重度主动脉瓣狭窄患者可出现血小板功能异

常和 vWF(Von Willebrand 因子)水平降低，其中约 20%可出现鼻衄或瘀斑，这些症状往往在瓣膜置换术后消失。

主动脉瓣狭窄亦可导致代偿性左室肥厚，通过心脏超声和心电图检查可以发现。左心室肥厚可引起冠状动脉相对灌注不足而致心内膜下心肌缺血，且这类患者往往对心肌缺血更为敏感。老年患者较易发生左心室肥厚，导致围术期心血管事件发生率和病死率明显增加。

主动脉瓣狭窄患者在发病后较长时间内多无症状，而一旦出现症状则病情进展较快，病死率高。最常见的临床症状包括心绞痛、晕厥和心力衰竭(表 77-2)。部分患者可发生猝死，发生率为 3%～5%；但在无症状患者中并不常见。值得注意的是，老年人即使出现临床症状也常被忽略，误认为是增龄所致。

**表 77-2　主动脉瓣狭窄的临床症状**

| 症状 | 50%平均死亡年限(年) |
|---|---|
| 心绞痛 | 5 |
| 晕厥 | 3 |
| 心力衰竭 | 2 |

约 2/3 患者出现心绞痛症状，部分患者可能因合并冠心病所致；但在严重主动脉瓣狭窄患者中，约 40%心绞痛者无明显冠脉狭窄。如未合并冠心病，其心绞痛发生机制为：肥厚心肌的耗氧量增加，导致相对冠状动脉灌注不足，引起心内膜下心肌缺血。若发生心绞痛而无特殊处理，患者存活年限平均为 5 年。

晕厥是老年人主动脉瓣狭窄的常见症状，发生机制为：左心室压力感受器被激活或心律失常导致心排血量不足影响器官灌注。发生晕厥的患者若未行瓣膜置换术，平均生存年限为 3 年。

发生充血性心力衰竭的患者其预后很差，若未行瓣膜置换术，平均生存年限为 2 年。表现为夜间阵发性呼吸困难、端坐呼吸、运动后呼吸困难，可伴随外周组织水肿、肺水肿，肺部听诊可闻及啰音。对老年患者，主动脉瓣狭窄和增龄因素共同导致左室肥厚，进而引起心室舒张功能受损；因心房收缩力代偿性加强，以增加心室充盈，故患者可能出现新发房颤或原有房颤加重。

3. 治疗

(1)无症状患者：无症状主动脉瓣狭窄患者预后良好，生存率与年龄匹配非主动脉瓣狭窄者相似；一旦出现临床症状，其生存率明显下降。因此，有必要对出现症状的患者行手术治疗，而对似乎没有症状的患者需详细询问病史，以确定其确实有无症状。若患者确实没有临床症状，但存在严重主动脉瓣狭窄，则可考虑运动试验检查。有临床症状的患者因发生并发症的风险过大不宜行运动试验。

通过运动试验可诱发临床症状。运动试验未诱发临床症状，但血压升高＜20mmHg 或心电图出现 ST 段改变者，2 年无症状生存率为 19%；而运动试验阴性者 2 年无症状生存率为 85%。约 1/3 患者在运动试验过程中出现临床症状。因此在试验过程中必须密切监测，一旦患者出现血压下降，ST 段明显下降或出现心律失常应立即终止试验。通常来说，严重主动脉瓣狭窄患者仅 50%保持 5 年无症状，因此应建议尽早手术，使之能在较为年轻、健康状况较好的情况下行瓣膜置换术。

若病人无症状且运动试验阴性，也需密切观察，行常规检查，且需对病人进行宣教；一旦出现胸痛、心前区紧缩感或压迫感、晕厥、头晕、眩晕或心衰症状，应立即告知医生。重度主动脉瓣狭窄患者应行每年一至两次心脏超声检查；中度主动脉瓣狭窄患者每一至二年一次检测心脏超声；轻度患者则每 3～5 年检查一次。若患者出现临床症状，则必须做心脏超声检测。无症状患者不需限制运动，可以适当锻炼。

(2)药物治疗：病人出现症状应考虑瓣膜置换手术；若病人无临床症状或无手术条件，则应考虑药物治疗，尽管尚未证实药物治疗能否改善生存率。药物治疗方案包括预防心内膜炎、抗高血压和他汀类药物治疗。降压治疗可以采用 ACEI 和 β 受体阻滞药，但对老年人应从小剂量开始，谨慎用药。

美国心脏病协会(AHA)指南提出："有症状患者必须行手术治疗，而非药物治疗。"且术前应对病人获益和风险进行个体化评估。由于动脉粥样硬化和瓣膜钙化具有共同的组织病理学基础，故早期有学者通过回顾性研究评价他汀类药物对

主动脉瓣狭窄的疗效，结果发现他汀类药物可能延缓主动脉瓣狭窄的进程。但近期前瞻性随机研究未提示他汀类药物治疗组预后优于对照组。目前为止，尚未发现药物治疗可以延缓或逆转主动脉瓣狭窄，因此，除手术治疗外，任何药物治疗均只能减缓症状。

(3)经皮主动脉瓣成形术：球囊瓣膜成形术不能替代手术治疗，但可以有效缓解无手术条件患者的临床症状，也可作为对血流动力学不稳定患者的过渡性治疗。手术方法为球囊骑跨于主动脉瓣口扩张钙化的主动脉瓣。但是，对中、重度主动脉瓣狭窄患者治疗后瓣口面积扩张很少大于1.0$cm^2$，并发症发生率约为10%，且6～12个月易发生再狭窄；一年病死率为35%～50%，与非治疗组相比无显著降低，但可以显著改善患者症状和提高生活质量。

值得庆幸的是，目前已有临床研究探索经皮主动脉瓣植入术，如果得以成功，手术风险和存活时间则会大大改善。

(4)手术治疗：主动脉瓣狭窄患者出现临床症状是瓣膜置换术明确的适应证。近期发布的美国心脏协会(AHA)指南推荐的手术适应证见表77-3。通过手术，患者可以明显改善症状和提高生存率。由于出现临床症状的患者猝死风险增加，故一旦出现症状，有手术条件者应尽早手术；年龄不应成为手术治疗的障碍。多数研究显示：老年人手术治疗的预后与较年轻者相似。研究提示：较年轻的患者术后病死率为3%～4%，最高为24%；而一些回顾性研究发现，年龄较大的患者术后死亡率为9%～12%。由于选择病例的标准不同以及对"老年人"的定义不同(60－85岁不等)，所以不同研究显示的数据有差异。一项对142 000名患者进行的研究显示：65岁以上老年人围术期病死率为8.8%，而在高手术例数中心(high volume center)病死率仅6.0%。

**表77-3　美国心脏病协会推荐主动脉瓣狭窄瓣膜置换术指征**

| 主动脉瓣狭窄瓣膜置换术指征 |
| --- |
| ・重度主动脉瓣狭窄出现临床症状者 |
| ・重度主动脉瓣狭窄需做冠脉旁路移植术者(CABG) |
| ・重度主动脉瓣狭窄需行其他瓣膜或主动脉手术者 |
| ・重度主动脉瓣狭窄伴左心室功能严重受损者(射血分数小于50%) |
| 可考虑行主动脉狭窄瓣膜置换术者 |
| ・中度主动脉瓣狭窄需做冠脉旁路移植术者(CABG) |
| ・中度主动脉瓣狭窄需行其他瓣膜或主动脉手术者 |
| 主动脉瓣狭窄瓣膜置换术相对适应证 |
| ・无症状的重度主动脉瓣狭窄运动试验出现异常结果 |
| ・轻度主动脉瓣狭窄伴中、重度主动脉瓣钙化需行冠脉旁路移植术(CABG) |
| ・无症状的重度主动脉瓣狭窄病情进展迅速者 |
| ・超重度主动脉瓣狭窄(瓣环面积＜0.6$cm^2$，平均跨膜压＞60mmHg，瓣口流速＞5.0m/s)，预计手术死亡率＜1.0%者 |

主动脉瓣置换术死亡的相关因素包括急诊手术、右侧心力衰竭、症状严重程度(NYHA Ⅳ级)、肾衰竭、男性、左室功能减退、联合冠状动脉旁路移植术或二尖瓣手术。多数研究均显示，急诊手术显著增加手术风险。一些医生因担心手术风险而未能在适当时机做择期手术，而当病人病情严重，药物治疗无从选择时才考虑急诊手术。急诊手术的不良预后常被认为是年龄因素导致。一项在欧洲进行的针对老年人主动脉瓣狭窄的研究提示，年龄＞70岁，严重主动脉瓣狭窄或有明显的临床症状的患者中，41%未被推荐行手术治疗。另有一项包括25个国家、92个中心、1200例患者的研究也证实了这一结果，该研究发现，75岁以上具有严重症状的主动脉瓣狭窄人群中，33%拒绝瓣膜置换手术。

尽管很多研究提示同时行冠状动脉旁路移植

术或二尖瓣手术增加手术风险，但是在行其他心脏手术的患者中，如果合并严重主动脉瓣狭窄，无论有无症状，都建议同时行瓣膜置换手术。同样，对于中度狭窄患者，在行其他心脏手术过程中做瓣膜置换手术也认为是可以接受的。对于轻度主动脉瓣狭窄者，是否同时做换瓣手术尚有争议，即使为轻度主动脉瓣狭窄伴中、重度瓣膜钙化手术治疗也存有争议。

## 二、主动脉瓣关闭不全

1. *病因*　在 65 岁以上人群中，主动脉瓣关闭不全发生率为 20%～30%，一般表现为主动脉瓣轻度反流。多数是由于高血压或动脉粥样硬化引起主动脉瓣钙化或主动脉根部扩张所致，其他病因还包括升主动脉夹层和心内膜炎。与主动脉瓣狭窄相似的是，在疾病发生后的较长一段时间内患者没有临床症状。但无症状、左心室功能正常的患者，猝死发生率为 0.2%；每年约有 3.5% 出现临床症状，约 6% 进展为左心室功能不全或出现临床症状。一旦患者出现左心室功能不全，每年有＞25% 的患者出现临床症状；而一旦出现临床症状，年病死率超过 10%。

患者发生左室功能不全、临床症状、猝死的危险因素有年龄、左心室收缩末期内径/容积、左心室舒张末期内径/容积、运动后左心室射血分数。在左心室收缩末期内径＞50mm 的患者中，每年约有 19% 出现左心室功能不全、临床症状或死亡；而左心室收缩末期内径在 40～50mm 的患者中出现以上情况的风险为每年约 6%。

2. *临床表现和诊断*　主动脉瓣关闭不全的临床症状很多，其中包括不少人名冠名术语及医学英文缩写（表 77-4），但是最特征性的体征为舒张期杂音和脉压增大。通过心脏超声检查可明确诊断，并评估主动脉瓣反流的严重程度。此外，心脏超声检查还可以发现瓣膜和主动脉根部病变，评价左心室功能和内径。通过心脏磁共振或放射核素血管显像也可检查左心室内径和心脏功能，但心脏超声是最佳的无创监测方法。无症状患者若考虑执行运动计划，则有必要做运动试验。对无症状、静息心功能正常的患者运动试验结果与预后无关。

主动脉瓣关闭不全患者可以表现为心绞痛，也可出现充血性心力衰竭的症状和体征。患者若发生心绞痛或心功能不全应手术治疗。因为发生心绞痛的患者病死率为每年 10%，而出现心力衰竭的患者病死率为每年 20%。若出现临床症状，即使左室功能正常，药物治疗效果也不显著。＞75 岁的老年人在患病早期就可能出现临床症状和心功能不全，且一旦出现心功能不全预后较差。老年人瓣膜置换术前必须行冠脉造影以排除合并冠心病的可能。

**表 77-4　主动脉瓣关闭不全的部分体征（人名冠名术语）**

| 术　语 | 体　征 |
|---|---|
| Austin-Flint 杂音 | 低调的舒张中期杂音 |
| Becker 征 | 视网膜动脉搏动增强 |
| Corrigan 脉 | 动脉搏动骤起骤降 |
| de Musset 征 | 每次心搏头部上下摆动的体征 |
| Duroziez 征 | 股动脉收缩期和舒张期双重杂音 |
| Gerhard 征 | 脾脏搏动 |
| Hill 征 | 下肢血压大于上肢血压 |
| Mayne 征 | 抬举上肢收缩压下降 |
| Mueller 征 | 悬雍垂搏动 |
| Quincke 征 | 指甲毛细血管搏动 |
| Rosenbach 征 | 肝脏搏动 |
| Traube 征 | 股动脉双重杂音 |
| Sherman 征 | 75 岁以上患者足背动脉搏动增强 |
| Watson's 水冲脉 | 脉搏强而有力 |

3. *治疗*

（1）药物治疗：主动脉瓣关闭不全最有效的药物为血管扩张药。通过扩张血管可以减轻心脏后负荷和血管壁张力，从而缓解左室功能不全。出现临床症状的患者若不行手术治疗预后很差，因此药物治疗首选无手术指征的患者，如患有合并症、术前需改善血流动力学或无症状高血压且心功能正常者。应用肼屈嗪、ACEI、钙离子拮抗药是否获益尚有争议，有人认为扩血管治疗不适合应用于无症状、血压正常、心功能正常的患者，而一旦出现临床症状或心功能不全即应考虑手术治疗。

目前没有证据提示运动促进主动脉瓣关闭不全病情进展，因此无症状且左室功能正常的患者可以尝试各类运动，但无氧运动除外。在开始运动前应先做运动试验以了解其运动耐力和选择适

当的运动方式。

主动脉瓣反流患者需要定期随访。轻度反流、心室功能正常者可根据病情一年、两年或三年随访一次心脏超声检查。较严重的主动脉瓣反流可一年一次心脏超声检测，若出现左心室扩大(60mm)可一年两次检查。无症状但左心室严重扩张(>70mm)者应4～6个月做一次心脏超声检查，因为这类病人较易出现临床症状或心室功能不全，发生风险为每年20%。

(2)手术治疗：无论瓣膜反流严重程度如何，对无症状、左心室功能正常或左心室轻度扩张的患者不考虑手术治疗。如病人存在严重主动脉瓣关闭不全并出现临床症状和左心室功能不全，应考虑手术治疗(表77-5)。严重左心室功能不全患者，尽管手术治疗效果优于药物治疗，但手术死亡率较高(>10%)，而术后生存率较低。所以无症状患者应密切随访，注意左心室功能变化。

代偿性重度主动脉瓣关闭不全的老年患者，出现早期临床症状时常难以发现，因为运动后呼吸困难和轻度乏力常被认为是增龄所致。当左心室功能减退行手术治疗时，则易发生术后持续性心功能不全，术后生存率下降。所以，若病人无手术治疗反指征，越早手术预后越好。

如患者无临床症状，但左心室舒张末期内径>75mm，易发生猝死，应考虑手术治疗。已有两项临床研究认为，左心室内径和功能是决定是否手术的重要因素，但对无症状但有严重主动脉瓣反流和左心室扩张的患者是否手术治疗还有一定争议。当然，对老年人无症状者是否手术更需仔细考虑。

**表77-5　主动脉瓣关闭不全手术指征**

| 主动脉瓣关闭不全患者瓣膜置换指征 |
|---|
| · 重度主动脉瓣关闭不全伴随临床症状 |
| · 无症状重度主动脉瓣关闭不全伴左室射血分数<50% |
| · 重度主动脉瓣关闭不全需行其他心脏手术者 |
| 主动脉瓣关闭不全患者需考虑手术者 |
| · 无症状重度主动脉瓣关闭不全，左心室收缩功能正常伴左室扩张(LVEDD>75mm) |
| 主动脉瓣关闭不全患者瓣膜置换术相对适应证 |
| · 中度主动脉瓣关闭不全需行其他心脏手术者 |
| · 无症状重度主动脉瓣关闭不全，心功能正常，左室扩张(LVEDD>70mm)持续进展伴运动能力下降者 |

LVEDD. 左心室舒张末期内径

## 三、二尖瓣狭窄

1. *病因*　二尖瓣狭窄最常见的病因是风湿性心脏病，其他病因较少见，包括左心房栓塞、左心房黏液瘤或其他心脏肿瘤。因此，这一瓣膜疾病常见于较年轻者，而在老年人中较少见，但近年来老年人患病率有上升趋势。在发展中国家，该病发病年龄多见于40－50岁，但亦有研究报道65岁以上老年人占发病人数的1/3。在二尖瓣狭窄的病人中仅60%能回忆起风湿热的病史。风湿热侵犯心脏可导致瓣膜、腱索增厚和钙化，也可引起腱索缩短或瓣口连接处融合，导致二尖瓣口面积缩小(正常值为4.0～5.0$cm^2$)。该病进展较慢，瓣口面积以每年0.09～0.32$cm^2$的速度缩小。当二尖瓣口面积<2.5～1.5$cm^2$时病人出现自觉症状。通常情况下，从初次风湿热到出现明显的瓣膜病变可长达20～40年；但一旦出现症状，10年存活率仅为50%～60%。无症状或轻度二尖瓣狭窄患者10年存活率为80%，其中的60%患者病情没有明显进展。但如果患者出现明显的临床症状，10年存活率仅为0～15%。若患者出现严重的肺动脉高压，通常存活期小于三年。死亡原因多为进行性肺动脉高压、充血性心力衰竭、体循环栓塞、肺动脉栓塞或感染。

2. *临床表现和诊断*　二尖瓣狭窄患者通常表现为新发房颤或栓塞事件；部分患者由于乏力或呼吸困难就诊，少数患者表现为咯血或声嘶。房颤可导致肺水肿或死亡。心脏听诊发现

第一心音亢进，呈拍击样，并有舒张期隆隆样杂音。

疑为二尖瓣狭窄患者应行心脏超声检查。心脏超声检查可明确二尖瓣狭窄的诊断、评价狭窄的程度，并指导治疗。若瓣口面积＞$1.5cm^2$为轻度二尖瓣狭窄；$1.0\sim1.5cm^2$为中度狭窄；当瓣口面积小于$1cm^2$则为重度狭窄。另外，肺动脉压力测定有助于评价疾病的严重程度，也应考虑。

3. 治疗

(1)药物治疗：必须强调药物治疗并不能减少二尖瓣狭窄造成的机械性阻塞，但能降低心率使舒张期充盈时间延长，可能对窦性心律伴劳累性症状的患者有益。常用的治疗药物包括β受体阻滞药或钙离子拮抗药，可降低心率并延长舒张期充盈时间；同时限钠，使用利尿药改善肺水肿。另外，接受高风险性操作治疗的患者应予抗生素预防心内膜炎(表 77-6，表 77-7)。无症状的患者应密切随访心脏超声，评估病情进展。

表 77-6 心内膜炎的预防措施

| | 推荐心内膜炎预防措施 | 无需心内膜炎预防措施 |
|---|---|---|
| 呼吸系统 | ·口腔手术包括扁桃体切除术和腺样体切除术<br>·呼吸道包括黏膜表面的手术<br>·硬支气管镜检查 | ·插管<br>·软支气管镜检查 |
| 消化系统 | ·食管内操作——硬化治疗和扩张<br>·胆道手术或探查——ERCP<br>·胃肠道手术或破坏肠黏膜的操作 | ·经食管心脏超声<br>·无黏膜破坏的内镜检查 |
| 泌尿生殖系统 | ·前列腺手术<br>·尿道探查——包括扩张 | ·经阴道手术<br>·无感染患者的导尿管插术 |

ERCP. 内镜下逆行胰胆管造影术

表 77-7 预防性抗生素应用推荐

| | 抗生素 | 剂　量 |
|---|---|---|
| 标准 | 阿莫西林 | 2.0g 操作前 1h 口服 |
| 　青霉素过敏 | 克林霉素 | 600mg 操作前 1h 口服 |
| | 头孢氨苄 | 2.0g 操作前 1h 口服 |
| 无法口服药物 | 阿莫西林 | 2.0g 操作前 30min 静脉注射或肌内注射 |
| 　及青霉素过敏 | 克林霉素 | 600mg 操作前 30min 静脉注射或肌内注射 |
| | 头孢唑啉 | 1.0g 操作前 30min 静脉注射或肌内注射 |

30%～40%患者会出现房颤，老年患者更是如此。年龄和左心房大小对预测房颤的发生有一定价值。一旦发生房颤患者的预后往往不佳，10年生存率仅 25%；而能维持窦性心律者 10 年生存率可达 46%。房颤的治疗包括抗凝药、心率控制、电复律或药物复律(尤其当血流动力学不稳定时)。持续房颤超过 24～48 小时者发生栓塞的风险明显增加，须立即开始抗凝治疗。在心脏彩超检查明确排除左房血栓后可考虑行电转复治疗。如果有血栓存在，应进行三周的抗凝治疗，复查心脏彩超证实血栓消失后行复律治疗。此时，通常选择经食管心脏超声检查较为准确。

房颤治疗往往比较困难，一旦出现阵发性或持续性房颤，须长期抗凝治疗。对有栓塞病史或左房内有血栓者不管是否有房颤均须抗凝治疗。大约 20%的患者可发生系统性血栓；同样年龄(和房颤)也是血栓形成的预测因素。阵发性和持续性房颤以及有过血栓史者再次发生血栓形成的

危险增加，故应抗凝治疗。

由于二尖瓣狭窄的老年患者、有房颤和血栓史者发生系统性血栓形成的风险高达20%，所以对二尖瓣狭窄患者中伴发房颤、有血栓形成史和左房血栓者均应给予抗凝治疗。此外，华法林亦可用于左心房巨大血栓（>55mm）的二尖瓣狭窄患者治疗，尤其是心脏超声检查有“云雾状影”或自回声现象者。

无临床症状的轻度二尖瓣狭窄患者可以进行适当的运动。狭窄严重者常常因运动后症状明显导致运动受限，所以有临床症状或较严重的患者应制订个体化运动处方。

（2）经皮二尖瓣成形术：经皮二尖瓣成形术在经过选择的患者中成功率较高，常可使瓣膜面积扩大一倍并明显降低跨瓣压。患者是否适合手术治疗取决于瓣膜心脏超声评估结果，包括瓣叶活动、瓣膜旁结构、瓣叶厚度和钙化情况。评分越低代表瓣膜的瓣叶活动度越好、瓣膜下增厚越轻、瓣膜厚度越接近正常，且钙化少。具备这些特征（最低评分）的患者往往对球囊瓣膜成形术有较好的效果。绝大部分（90%）可明显缓解症状，50%～65%的患者7年内可无瓣膜相关的并发症和死亡的发生，且80%～90%患者可维持术前心脏超声低评分。

对有症状或肺动脉高压的患者，心脏超声二尖瓣评分不高且无心房内血栓时亦可行二尖瓣成形术。因经皮二尖瓣成形术的风险较低（表77-8），对外科手术风险较高的患者即使心脏超声评分不佳也可考虑行经皮成二尖瓣形术，但中至重度二尖瓣反流和（或）左心房血栓者不适合经皮成形术，应列为反指征。老年患者（年龄>65岁）手术成功率较低，并发症发生较高，且症状缓解维持时间亦较短。

表77-8　经皮二尖瓣成形术的风险

| 并发症 | 发生百分率（%） |
|---|---|
| 左心室穿孔 | 0.5～4.0 |
| 系统性栓塞 | 0.5～3.0 |
| 心肌梗死 | 0.3～0.5 |
| 死亡 | 1.0～2.0 |

（3）外科治疗：在瓣膜病变较轻的患者中，由于球囊成形术的成功应用，通常仅在经皮介入治疗不成功或瓣膜情况不适合做球囊扩张时才考虑外科手术治疗。对二尖瓣狭窄伴中至重度反流的患者外科治疗效果最好。经充分的抗凝治疗后左心房血栓仍未消失者也应考虑外科治疗。由于球囊扩张术需要较高的专业操作技巧，其疗效和操作者经验有关，美国心脏病协会建议在没有操作经验时仍应选择外科手术治疗。

症状较轻、重度肺动脉高压和中至重度二尖瓣狭窄的患者，如不适合或无条件行球囊扩张术，仍能从外科手术中获益。同样，经过规范抗凝治疗仍反复有血栓形成的患者如不适合做经皮手术也能从外科手术中获益（表77-9）。值得注意的是，单纯的轻度二尖瓣狭窄不建议外科手术治疗。

外科手术方式包括开放修补加连合部切开或机械/生物瓣膜替代。术前患者的全身功能状况差、年龄较大、心功能不全、肺动脉高压、合并冠心病等情况都会增加手术的风险。尽管老年人有明显合并疾病和肺动脉高压时手术死亡率高达20%，但仍不建议患者等症状加重（至NYHA分级Ⅳ级）时才行手术，因为这样会导致手术风险更高。与此相反，尽管症状严重，如不手术生活质量和生存机会会更差时，还是应考虑手术治疗。



表77-9　二尖瓣狭窄的手术推荐

| |
|---|
| 有指征行瓣膜置换术 |
| ·有症状患者无法行球囊瓣膜成形术者（由于无手术条件、有反指征或瓣膜评分不佳） |
| ·有症状患者伴中至重度狭窄和中至重度二尖瓣反流 |
| 可考虑行瓣膜置换术 |
| ·轻度症状患者伴重度二尖瓣狭窄和重度肺动脉高压而不够条件行球囊瓣膜成形术者 |
| 可能有指征行瓣膜置换术 |
| ·经抗凝治疗但仍有反复血栓形成者 |

## 四、二尖瓣反流

1. 病因 二尖瓣反流的病因可以分为两大类:功能性和器质性。器质性二尖瓣反流是由于瓣叶、腱索、乳头肌或二尖瓣环病变所致。常见原因为二尖瓣脱垂、风湿性心脏病、心内膜炎和冠心病。

二尖瓣脱垂患病率为1%～2.5%,可呈自发性或家族遗传性。家族遗传性患者可表现为猝死,但发生率低,可能与室性心律失常有关。在心内膜炎、腱索断裂或乳头肌断裂时可发生急性二尖瓣反流,此时容量负荷急剧加重,患者可出现明显的临床症状,表现为休克和(或)肺水肿引起的呼吸窘迫。慢性二尖瓣反流通常无明显症状,但严重反流尤其是伴连枷状瓣叶者年病死率可达7%。老年人慢性二尖瓣反流的常见原因是二尖瓣黏液瘤样变。严重二尖瓣反流伴低射血分数者预后差;射血分数低于50%的患者10年生存率为32%,而射血分数60%以上者为70%;若未经治疗,射血分数处于50%～60%的患者10年生存率为63%。

2. 临床表现和诊断 二尖瓣脱垂可表现为心悸、非典型性胸痛、呼吸困难、易疲劳或惊恐发作。戒除咖啡因、烟草、酒精和其他刺激物有助于控制部分患者的焦虑症状。急性二尖瓣反流表现为休克或呼吸窘迫;而慢性二尖瓣反流常表现为劳力性呼吸困难、下肢水肿及慢性容量过负荷、充血性心力衰竭的体征。

体格检查可发现收缩期杂音,心尖区最为明显,并向腋下传导。若合并其他瓣膜病变,需行心脏超声检查以确诊,并判断疾病的严重程度。心脏超声可评估反流的严重程度、推断瓣膜病变的原因,并可检测左室射血分数。若未发现明显的器质性因素,则需参考病史并做进一步检查排除其他病因,如冠心病等。

3. 治疗

(1)药物治疗:器质性因素所致的二尖瓣反流者,若呈中度反流且无临床症状,可每年做一次心脏超声检查;无症状的重度反流者需行运动试验,如运动试验未诱发临床症状,应每6～12个月复查一次心脏超声。无症状的器质性二尖瓣反流,如射血分数正常,无肺动脉高压或左心室扩张者,运动可不受限制。

药物治疗以控制血压为主,包括血管扩张药和利尿药。如患者出现房颤或容量过负荷导致症状进展,且无手术指征,则以对症治疗和减轻心脏前负荷为主。二尖瓣脱垂及中、重度器质性二尖瓣反流的患者都应预防心内膜炎的发生。

(2)手术治疗:手术方式包括瓣膜修补和瓣膜替代术(表77-10)。对所有患者都应优先考虑行瓣膜修补术。和瓣膜替代术相比,瓣膜修补术能显著改善生存率、提高左心室功能,并可避免长期抗凝治疗。瓣膜修补术术后持久性较好,需再次手术的比率和瓣膜替代术相当(10年再手术率为7%～10%),是否需再次手术,取决于修补是否充分、前叶或后叶修补、是否行腱索修补等因素。单纯后叶修补长期预后优于前叶或双叶修复。

若行瓣膜替代术,则应尽量保留原有组织。因为这样有利于改善左室功能、运动耐量和生存率。生物瓣和机械瓣均可选择。与主动脉瓣置换

**表77-10 二尖瓣反流的手术推荐**

| 二尖瓣反流的手术推荐 |
|---|
| 有指征行瓣膜修补或置换术 |
| ·有轻至重度症状和严重二尖瓣反流,左心室大小和功能正常者 |
| ·无症状患者伴重度二尖瓣反流和左心室功能不全(<60%)或心室扩张(>40mm) |
| ·急性二尖瓣反流 |
| 可考虑行瓣膜修补或置换术 |
| ·无症状患者伴重度二尖瓣反流,左心室大小、功能正常,并高度确定瓣膜可被修复 |
| ·新发房颤的无症状患者伴重度二尖瓣反流,左心室大小、功能正常 |
| ·有肺动脉高压的无症状患者伴重度二尖瓣反流,左心室大小、功能正常 |
| 无指征行瓣膜修补或置换术 |
| ·无症状患者伴重度二尖瓣反流,左心室大小、功能正常,而瓣膜不可能修复时 |
| ·轻至中度二尖瓣反流 |

术相比，二尖瓣生物瓣置换术持久性较差，但可避免终身抗凝治疗。反之，机械瓣持久性较好，但需终身抗凝治疗。

所有出现临床症状（NYHA Ⅱ-Ⅳ级）或重度二尖瓣反流的患者，即使心脏结构和功能都正常，都有指征行瓣膜修补或替换术。无症状者如有房颤、肺动脉高压、左心功能不全（射血分数＜50％）或左心室扩大（＞40mm），亦可从手术中获益。有房颤者可考虑迷宫手术或改良迷宫手术联合左心耳缝合，以恢复窦性心律，减少栓塞事件发生。如病人发生左心衰竭，则术后生存率明显下降。因此，对左心室结构、功能正常的无症状患者应密切随访，必要时行运动试验以明确有无症状，以选择合适的手术时机。重度二尖瓣反流但无临床症状及其他手术指征的患者，若手术条件好，可考虑行二尖瓣修补术。

手术死亡率与手术方法相关。二尖瓣修补术的围术期死亡率为2％，而瓣膜替换术死亡率为6％。缺血性和功能性二尖瓣反流者手术死亡率较器质性反流高。一项包括292例70岁以上老年人的研究显示，行二尖瓣修补术院内死亡率为0.7％，二尖瓣替换术则为13.9％。因此，老年人的手术死亡率较高，瓣膜替换术的死亡率可高达14％，而修补术死亡率则较低。近期有研究对75岁以上、65—75岁和65岁以下人群进行比较，发现手术风险随年龄增长上升，但三组患者术后生存年限无显著差异。目前尚无证据显示二尖瓣修补加冠状动脉旁路术可提高生存率，但可能有助于改善临床症状。

## 五、瓣膜疾病的共性问题

1. 心内膜炎的预防　对于瓣膜病患者是否需预防性应用抗生素，目前尚缺乏研究结果。美国心脏病协会已推荐对各种牙科操作或手术期间应用抗生素以预防心内膜炎。

所有瓣膜修补、替换术后和先天性瓣膜病变患者都应推荐预防性应用抗生素，以防止心内膜炎发生（表77-11）。所有接受牙科手术和侵入性污染手术的患者都是心内膜炎的高危人群（部分列于表77-6）。

**表77-11　心内膜炎预防措施的指征**

| |
|---|
| 推荐行心内膜炎预防 |
| ·任何有替代瓣膜者——机械瓣或生物瓣 |
| ·曾接受瓣膜修补术者 |
| ·先天性瓣膜异常者——如二叶主动脉瓣 |
| ·二尖瓣脱垂临床发现有反流或心脏超声室瓣叶异常 |
| 无需心内膜炎预防 |
| ·二尖瓣脱垂无反流或瓣叶异常 |
| ·主动脉瓣硬化射流速度＜2.0m/s |
| ·生理性二尖瓣反流伴正常瓣叶 |
| ·生理性三尖瓣反流伴正常瓣膜附器 |
| ·生理性肺动脉瓣反流伴正常瓣膜附器 |

预防性抗菌治疗应首选青霉素类口服药，于操作前1h给药（表77-7）。

2. 抗凝治疗　抗凝治疗对于所有患者尤其是老年人，具有一定不良反应。因此，对不同类型瓣膜置换术的手术应选择合适的抗凝治疗方案。安装机械瓣者需终身抗凝，而安装生物瓣者通常仅需抗凝治疗3个月（表77-12）。如无抗血小板治疗的反指征，所有瓣膜置换术患者都应推荐口服阿司匹林。

**表77-12　替代瓣膜的抗凝治疗**

| | 机械瓣 | 生物瓣 |
|---|---|---|
| 主动脉瓣 | INR 2.0～3.0<br>阿司匹林75～325mg/d | INR 2.0～3.0 3个月<br>阿司匹林75～100mg/d |
| 主动脉瓣伴危险因素* | INR 2.5～3.5<br>阿司匹林75～325mg/d | INR 2.0～3.0<br>阿司匹林75～100mg/d |
| 二尖瓣 | INR 2.5～3.5<br>阿司匹林75～325mg/d | INR 2.0～3.0 3个月<br>阿司匹林75～100mg/d |
| 二尖瓣伴危险因素 | INR 2.5～3.5<br>阿司匹林75～325mg/d | INR 2.5～3.5<br>阿司匹林75～100mg/d |

*危险因素：房颤，血栓栓塞史，左心室功能不全（射血分数＜30％）和高凝状态

主动脉瓣机械瓣置换术后推荐的 INR 范围是 2.0～3.0；如果患者有血栓栓塞史、左心室功能不全、房颤或高凝状态，INR 则需维持在 2.5～3.5。二尖瓣机械瓣置换术后 INR 需在 2.5～3.5。生物瓣置入术术后需抗凝 3 个月（INR 2.0～3.0）。

接受抗凝治疗的机械瓣置入术患者血栓栓塞发生率为每年 1%～2%，高于生物瓣者置入术者（0.7%）。主动脉瓣手术者血栓栓塞发生率低于二尖瓣手术者。

INR＞5.0 时易出现出血并发症。若 INR 在 5～10 之间可暂停华法林并给予口服维生素 K 1～2.5mg，同时每日监测 INR 直至恢复到 5 以内，此时可以重新给予调整剂量的华法林。值得注意的是，老年人常联合服用多种其他药物，易发生药物相互作用，给抗凝治疗带来一定困难。当 INR 升高出现急性出血并发症，可静脉滴注新鲜冰冻血浆，快速降低 INR。维生素 K 可辅助降低 INR 水平，但会增加再次抗凝治疗难度。

机械瓣置换术后的患者，有时因临床需要（如手术）可暂停抗凝治疗。主动脉瓣机械瓣置换术后患者，若无危险因素，可于手术前 48～72h 停用华法林并于术后 24h 内恢复应用，期间无需肝素替代抗凝。但是，无论二尖瓣还是主动脉瓣机械瓣置换术后，伴高危因素，如 INR 低于 2.0 则需连续应用肝素。肝素可于术前 4～6h 停用，术后若无出血危险应尽早开始使用。对于急诊手术，应首选新鲜冷冻血浆逆转华法林的作用，而不推荐使用维生素 K，因为维生素 K 可能增加恢复抗凝治疗的难度并造成高凝风险。

3. 替代瓣膜的选择　替代瓣膜分两大类：生物瓣和机械瓣。机械瓣的优势在于持久性，但需终身抗凝。生物瓣无需抗凝，但使用寿命有限。术后血栓风险和瓣膜持久性还与置换瓣膜的部位相关。生物性主动脉瓣较二尖瓣更耐用，而机械性主动脉瓣血栓栓塞风险低于二尖瓣。

生物瓣和机械瓣都各有多种类型，如猪心包和牛心包，二叶瓣和三叶瓣等。

（1）机械瓣：最初设计的机械瓣是球笼型机械瓣，笼球瓣稳定耐用，但中心血流受阻，形成涡流，故需更高的抗凝要求。主动脉瓣区最常用的机械瓣为二叶瓣；单叶倾碟瓣也有应用，但相对较少。术后行抗凝治疗，血栓栓塞的风险为每年 1%～2%。

（2）生物瓣：常用生物瓣为有支架或无支架的猪心瓣膜和有支架的牛心包瓣膜。和同种移植相似的是，生物瓣置入后不需要免疫抑制药和抗凝治疗。术后每年栓塞的风险仅为 0.7%；但是，所有的生物瓣都有退行性变化的趋势。老年人生物瓣置入术后退行性变速度较慢，大于 75 岁行生物瓣置入的患者 90%～95% 无需再次手术。无支架的瓣膜去除硬质的瓣架，具有较大的瓣口开放面积，有利于改善血流动力学，早期有研究显示术后可逆转左心室肥厚。但这一观点尚有争议，亦无证据支持逆转左心室肥厚可改善患者生存率。

（3）主动脉瓣同种移植：冻存尸体瓣膜的应用未能改善生物瓣使用的持久性。多数研究表明同种移植瓣膜可能比其他生物瓣膜更易发生退行性变。虽然同种移植有此缺陷，但其优势有：适于心内膜炎和有组织缺损的患者；术后血栓栓塞的风险较低；和无支架猪心瓣膜相似的是，同种瓣膜移植可有效改善血流动力学。虽然无需抗排异治疗，但同种移植瓣膜有严重钙化倾向，给主动脉瓣同种移植带来更大挑战。

（4）肺动脉瓣自体移植（Ross 手术）：Donald Ross 首次报道该手术方法。他切除病变的主动脉瓣，并移植自体肺动脉瓣于主动脉位，然后以同种移植物或生物瓣代替患者的肺动脉瓣。理论上，肺循环压力较低，因此可延长同种移植物或生物瓣的使用寿命，而主动脉瓣为自体移植，故也更持久。但事实上该手术并发症和死亡率高于普通生物瓣移植术，如操作者不熟练，则尤为明显。但该手术法可适应生长的需要，因此适合儿童患者。对老年人，由于手术风险大且获益有限，因此很少应用。亦有人采用类似方法行二尖瓣置换术，其效果还需进一步评价，同样不适合老年患者。

（5）瓣膜修补：主动脉和二尖瓣修补术是理想的手术方法。二尖瓣修补术能保持心室几何形状，能适应瓣环的自然活动，持久性佳，故是合适病人的最佳选择；和二尖瓣置换术相比，其手术死亡率更低（1%～2%：5.4%～6.4%）。主动脉瓣瓣膜修补术对钙化性病变效果不佳，持久性差，所以较少应用。但是主动脉瓣修补术用于正常瓣叶的患者预后较好（10 年内无需再次手术者占

85%)。

瓣膜替代物的选择应考虑患者是否有抗凝治疗的反指征(若适合用抗凝治疗则需选择生物瓣),同时也取决于病人的选择。有数据显示老年患者置入生物瓣后退行性变化较慢,多数医生推荐65岁以上老年人采用生物瓣置换主动脉瓣,而70岁以上患者以生物瓣行二尖瓣置换术。

瓣膜的选择还取决于一些其他因素,如房颤、多瓣膜置换、机械性瓣膜置入史、心脏手术史、瓣环面积等,若存在这些因素应倾向于选择机械瓣,以避免多次手术的可能性。机械瓣的应用存在持续性抗凝和血栓的风险,而生物瓣主要的风险则为瓣膜退化和再次手术。瓣膜的选择(除非有抗凝治疗的反指征)最终还是取决于病人,因为病人最终必须承受抗凝或再次手术的风险。

# 第 78 章　心力衰竭

原著　Michael W. Rich
译者　李小鹰



心力衰竭的定义为心脏泵血不能满足机体组织代谢需要或只有在增加心室内压时心脏泵血才能满足机体需要的一种病理生理过程。心力衰竭是一种临床综合征而非某种具体临床诊断，在很大程度上，心力衰竭就像痴呆和大小便失禁一样，是老年医学的一种症状。事实上，心力衰竭是由衰老引发的一种典型的心血管系统紊乱，在后续章节将会对之进行讨论。心血管系统结构和功能随着年龄增长而发生显著变化，以及随着年龄增长心血管系统疾病发病率增加和由心血管疾病导致的过早死减少，这些都将使心衰的发生率随着年龄增长而呈指数增加。因此，尽管心力衰竭作为一种临床症状被医生认知已有两千多年，但仅在最近的 20 年，人们才逐渐认识到心力衰竭是一个主要的公共健康问题，这种认识很大程度上归因于老龄化社会的到来。

## 一、流行病学和经济影响

尽管冠心病和高血压性心脏病经年龄标化后病死率已经下降，但两者导致的心衰发病率正在逐步上升，并在今后的几十年内有增强趋势。如表 78-1 所示，这些危险因素促进心衰发生，其中最重要的是随着老年人数的增加，由高龄和高龄导致的高血压、冠心病和心脏瓣膜病发病率升高，这些原因均可促进心力衰竭的发生。除此之外，随着其他急、慢性心脏疾病和非心脏性疾病治疗学的进步，尤其是冠心病、高血压、肾衰竭、癌症和感染性疾病经治疗后病情可缓解，均可促进心力衰竭的发生。因此一个患者 20 年前可能在中年时期死于急性心肌梗死，由于治疗学的进步，其生命可延续至老年，在其晚年则发生心力衰竭。同样在过去的 30 年中对高血压进行降压治疗使脑卒中发生率降低 60%，但这些患者仍然存在高血压和左心室肥厚引发心力衰竭的风险。

**表 78-1　导致心力衰竭发生率增加的因素**

| |
|---|
| 人口老龄化 |
| 　与年龄相关的心血管变化 |
| 　心血管疾病发病率增高 |
| 冠心病和高血压病治疗学改善 |
| 　冠心病死亡率下降 |
| 　　溶栓治疗 |
| 　　冠脉成形术和冠脉旁路移植术 |
| 　　阿司匹林、β 受体阻滞药、转换酶抑制药 |
| 　　降低胆固醇的药物 |
| 　脑卒中死亡率下降 |
| 　　抗高血压药物更加广泛的应用 |
| 　　从治疗舒张期和单纯收缩期高血压中获益 |
| 其他疾病治疗学进步 |
| 　终末期肾病 |
| 　肿瘤 |
| 　肺炎及其他病原体感染 |

美国约有 520 万心力衰竭患者，每年新增心衰病例 55 万。除此之外，心衰的发病率和患病率明显与年龄相关（图 78-1，图 78-2），所以 40 岁以下人群较少发生心力衰竭，但在 40 岁以后心力衰竭的发病率每 10 年会增加 1 倍，而≥80 岁人群的心力衰竭发生率＞10%，同样美国人口亚组分析显示心力衰竭死亡率也随着年龄增长而呈指数增长（图 78-3）。

心力衰竭是一种使老年人丧失劳动能力并影

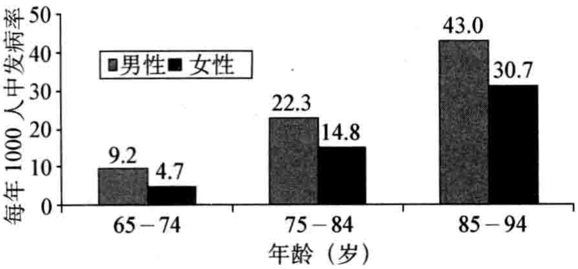



图 78-1 1980-2003 年美国人口按照年龄和性别分组的心力衰竭发生率(引自:Framingham Heart Study 1980-2003; National Heart, Lung, and Blood Institute.)

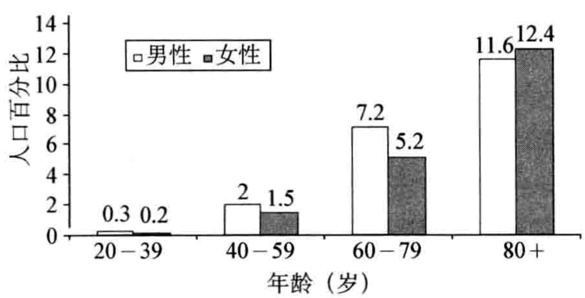



图 78-2 美国人口按照年龄和性别分组的心力衰竭发病率(引自:National Health and Nutrition Examination Survey: 1999-2004.)

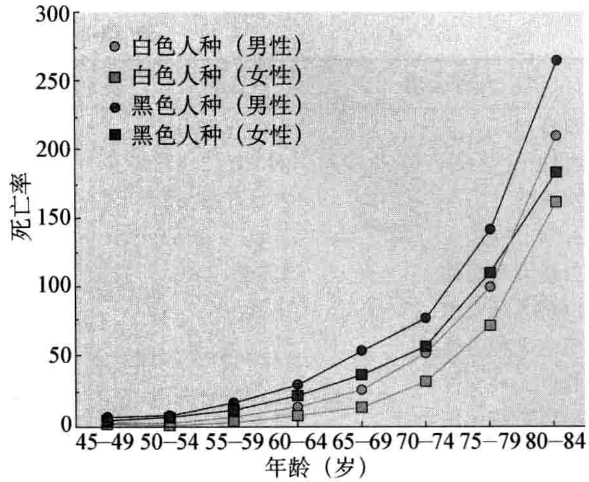



图 78-3 1990 年美国人口按照年龄、性别和人种分组的心力衰竭死亡率(引自: Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. Am Heart J. 1993;126:1042-1047.)

响其生活质量的疾病,是≥65 岁老年人住院的主要原因。2004 年由心衰导致的住院人数同 1979 年相比增加超过 2 倍,主要由老龄化社会的到来所致(图 78-4)。2004 年美国住院患者中有 110 万例初次诊断为心衰患者(表 78-2),其中 65 岁以上患者占 75%,75 岁以上患者占 50%,65 岁以下以男性患者为主,而在 65 岁以上女性患者约占 60%,并且女性患者比例随着年龄增长而增加。老年白种人和非洲裔美国人的心力衰竭患病率相似,但西班牙人和亚洲人心力衰竭住院率较低,目前尚不明确这种差异是否由于不同人群或者不同人种的文化差异导致个体就医不同,从而造成心衰患病率不同。心力衰竭同样是门诊患者就医的普遍病因,每年有 300 万～1200 万患者在门诊就医,这些患者中,心力衰竭是心血管疾病中仅次于高血压的第二个病因。

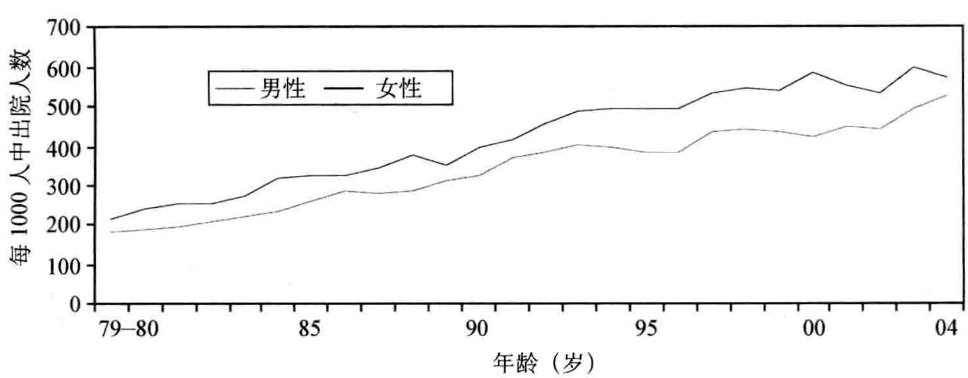



图 78-4 1979-2004 年心力衰竭患者按照性别分组的出院人数(引自:National Hospital Discharge Survey, National Center for Health Statistics.)

表 78-2　美国心力衰竭的流行病学

| 人群分组 | 患病率* | 发病率 | 死亡率* | 出院人数 | 医疗费用# |
|---|---|---|---|---|---|
| 两性 | 520 万(2.5%) | 55 万 | 5.77 万 | 109.9 万 | 33.2 美元 |
| 男性 | 260 万(2.8%) | | 22 501(39%) | 52.4 万 | |
| 女性 | 260 万(2.6%) | | 35 199(61%) | 57.5 万 | |
| 种族/民族 | | | | | |
| 白色人种男性 | 2.80% | | 20 040 | | |
| 白色人种女性 | 2.10% | | 31 785 | | |
| 黑色人种男性 | 2.70% | | 2119 | | |
| 黑色人种女性 | 3.30% | | 3017 | | |
| 墨西哥裔美国男性 | 2.1% | | 未提供 | | |
| 墨西哥裔美国女性 | 1.9% | | 未提供 | | |

*来源于 2004 年数据；#2007 年评估，数十亿美元

Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007, 115: e69-e171.

由于心力衰竭的高发病率以及住院患者和门诊患者需要强化使用医疗资源，心力衰竭导致的经济负担甚是惊人。目前在美国，每年心力衰竭的诊断费用约为 33 亿美元，事实上，心力衰竭住院患者的医疗费用是所有癌症住院患者费用的 2.4 倍，是心肌梗死患者的 1.7 倍。

## 二、病理生理学

心力衰竭是一种典型的由心血管系统老化导致的病理生理紊乱，这种紊乱是由于心血管系统与年龄增长有关的改变协同老年人心血管疾病发病率增加共同作用，从而使心衰发病率随年龄增长而呈指数增长。

老龄使心血管系统结构和功能发生广泛变化(见第 74 章)，但在无心血管疾病时，即使高龄静息状态下心功能也可维持在正常范围，因此静息左心室射血分数是反映左心室收缩功能的参数，在健康人群中不受年龄的影响。多数研究也表明，老年人心功能正常或者轻度下降。

从临床角度观察，老龄导致心脏对生理性应激(如运动)或病理性应激(如高血压或心肌缺血)的反应能力下降。心血管系统四个主要变化直接降低心脏在应激情况下提高心排血量的能力：

第一，老龄导致对 β-肾上腺素药物刺激的反应能力降低，其机制尚未完全阐明，但不是由于循环系统中儿茶酚胺水平降低和心肌细胞表面的 β-肾上腺素受体密度降低或对细胞内钙离子反应发生变化所致。无论哪种情况，对 β 肾上腺素受体药物刺激的反应能力降低导致应激时心率和收缩力增加受限，同时 $\beta_2$ 受体介导的外周血管扩张能力也受限。

第二，血管僵硬度随年龄增长，主要是由在大、中血管外膜的胶原沉积增多所致。血管僵硬度增大增加左心室射血阻抗(如后负荷增加)，也可诱发老年人发生单纯收缩期高血压。

第三，老龄导致左心室舒张期充盈压改变。心脏舒张期包括四个时相，即等容舒张期、早期快速充盈期、舒张中期被动充盈期、心房收缩充盈期。前两期，等容舒张期和早期快速充盈期主要由心室肌舒张完成，是一个主动的耗能过程；后两期主要由心肌顺应性完成。衰老导致收缩蛋白钙释放和收缩期肌浆网重吸收钙受损，使心脏在舒张期开始时仍有局部处于收缩状态，从而限制了心脏早期舒张；另外心室间质结缔组织和胶原蛋白增多使心室顺应性降低。心肌肥大是对心室后负荷增加和凋亡导致的心肌数量减少而引发的左心室顺应性降低的代偿反应。因此老龄导致的心脏舒张和顺应性受损是机体的重要改变，使心脏舒张期 4 相受到影响，从而使左心室充盈压发生改变。

通过多普勒超声观察心脏舒张期二尖瓣血流情况可以对与年龄变化相关的心脏舒张期充盈压

和心房压进行测量评估(图78-5)。健康年轻人舒张早期形成E峰，为左心室快速充盈、二尖瓣瓣叶迅速开放所致(图78-5A)，随之是缓慢下降期(E波下降支)，舒张中期(左心房和左心室压力相同)，舒张晚期形成第二峰，为舒张晚期心房收缩、血流再度充盈至左室所致(A波或心房收缩)。年轻人的心室充盈主要在心脏舒张期的前半期完成，心房收缩所致心室充盈所占比例相对较小。

老年人由于心脏舒张性和顺应性改变导致心室舒张期充盈模式发生改变(图78-5B)，心脏舒张早期充盈受损，E波上升支延迟，同时E波下降也迟缓，通过较长时间才能完成心室充盈。为了提高心脏收缩能力，左心房代偿性增大，左心房收缩能力增加，从而使A波幅度增加。综合这些变化，老年人心脏充盈主要在心脏舒张二期进行，心房收缩排入心脏血液占左心室舒张末期容积的30%～40%，因此随着年龄增长，左心室充盈压越发依赖心房收缩来完成。

第三种模式是心室舒张期充盈时心室扩张受限，出现于左心室容纳血液能力严重受损的情况。这种情况下(图78-5C)在心脏舒张早期的快速充盈相有很少血流流经二尖瓣，E波高尖，在心舒期早期即完成心室充盈，在心舒期中期仅有少量血液流经二尖瓣，A波波幅小，振幅小于E波振幅的50%。限制型舒张期充盈受限通常会导致左心室舒张压明显升高，尤其在合并收缩功能受损时，预后不良，但限制型舒张功能不全通常发生在具有严重心脏疾病的患者，而且不仅仅与老龄有关。

与老龄相关的心脏舒张功能改变具有重要临床意义。首先，心肌不能充分舒张，以致不能引发提高心排血量的急性代偿机制Frank-Starling反应(伴交感神经系统激活)。其次，舒张期心室充盈受损导致心室压力-容积曲线左移，例如，同年轻人相比老年人在心室舒张期容积轻度增加时心脏舒张压即明显增高，升高的左心室舒张压传递至左心房，左心房肌细胞被拉伸，使心房异位搏动和房性心律失常尤其是房颤的发生率增加，由此随着年龄增长，房颤和心力衰竭的发病率随之增加。此外，在老年人，房颤是心力衰竭最常见的并发症，原因如下：①在舒张充盈晚期缺乏心房有效收缩；②急性房颤的快速心室率缩短舒张期充盈

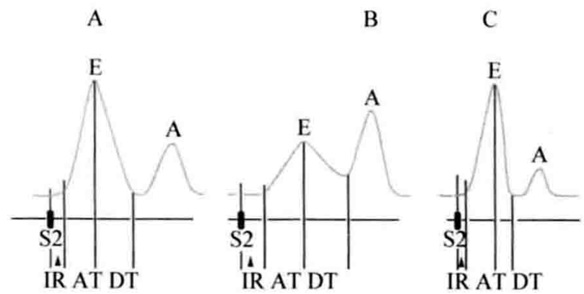



图78-5 经多普勒超声显示二尖瓣血流模式图。A. 正常；B. 充盈受损；C. 舒张受限；AT. E波上升时间；DT. E波下降时间；IR. 等容舒张；S2. 主动脉瓣关闭(引自：Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Philadelphia：Lea & Febiger；1994：152.)

时间，使心室充盈进一步受损。③心脏舒张期充盈受损使老年人舒张性心力衰竭发生率增高(如心力衰竭伴左心室收缩功能正常)。由于左心室压力-容量曲线改变，因心肌缺血或未控制的高血压而导致左心室压升高，可导致肺充血和肺水肿，除此之外，舒张功能受损通常导致“心室容积敏感”，即使血容量少量增加，如饮食中盐摄入量增加或静脉输液，心室顺应性不能随之增加，导致心室内压急剧上升而发生心力衰竭；相反，由于水分摄入量减少或过度利尿导致血容量减少，心室容量急剧降低，致使心脏每搏量和心排血量降低。

第四，老龄导致的心血管系统线粒体能量代谢水平改变。在静息状态下，老年人心肌线粒体可产生足够三磷腺苷供给心肌能量，但在应激需要增加三磷腺苷水平时，线粒体不能做出适当的代偿反应。心力衰竭时线粒体代偿的具体机制尚未完全阐明，但由于线粒体代偿缺陷导致心肌细胞在应激状态下不能维持正常代谢功能。

综上所述，以上四个方面与老龄有关的心血管系统结构和功能的改变共同使老年人心血管系统储备能力下降，大大增加了老年人发生心衰的风险。心排血量由四个因素决定(心率、前负荷、后负荷和心肌收缩力)，现已明确，由老龄导致的心血管系统结构和功能的4种变化中的1种或1种以上的改变可负向调节影响心排血量的每个因素，这些改变导致老年患者心血管疾病发生率明显升高，因此随着年龄增长心力衰竭发病率和患病率呈指数增加。

老龄还可引起其他系统脏器功能的改变，这些脏器功能受损可直接或间接发展成为心力衰竭。老龄导致肾小球滤过率降低，并且老年人肾脏维持血容量和电解质平衡的功能降低（见第85章）。老年人肾脏对血容量增加或摄入过多盐的代偿反应能力降低，由此增加老年人发生心衰的风险；另外，老年患者同年轻人相比，对利尿药的反应能力降低，由利尿药导致的电解质紊乱的风险增加，这些因素相互作用使老年心力衰竭治疗难度增加。

老龄可引发一系列呼吸功能的改变，如呼吸功能储备降低（见第82章）。在这些影响因素中，例如V/Q比例失调和睡眠呼吸紊乱综合征导致的低氧血症或肺动脉高压可直接导致心力衰竭的发生。老龄导致肺功能改变可引起心力衰竭时肺对其的代偿反应如增加潮气量或者每分通气量能力降低，导致患者发生呼吸困难。严重心衰患者，如肺水肿时，部分原因是由于肺脏不能发挥氧合作用和有效通气，导致患者发生急性呼吸衰竭。

老龄导致的神经系统改变包括口渴调节机制受损，因此老年患者在使用利尿药时易导致脱水和血容量减少以及中枢神经系统自主调节机制受损，导致收缩压变化时不能维持脑灌注压，后者可使心衰患者使用血管扩张药后发生精神功能改变。老年人神经系统反射发生广泛改变，例如，颈动脉压力感受器对血压急剧变化反应能力下降而引起直立性低血压或晕厥，尤其在使用心力衰竭药物时这种损伤更为明显。

最后，众所周知，老龄导致老年人对所有药物的药代动力学和药效学发生明显改变；另外，通常老年人多种疾病共存，需要同时使用多种药物，药物之间的相互作用增加，易发生不良反应，这些不良反应在老年心力衰竭治疗时必须加以考虑（见第8章和第24章）。

## 三、病因和危险因素

老年人和年轻人心衰病因相似（表78-3），但老年心力衰竭病因更为复杂。年轻患者心衰超过70%由高血压和冠心病导致。高血压性肥厚型心肌病是一种较严重的高血压性心脏病，老年女性常见，通常伴有二尖瓣环钙化，这些患者心脏舒张功能严重障碍并可能存在动态的左心室流出道梗死而不能与典型的肥厚型心肌病相区别。

**表78-3 老年心力衰竭的常见病因**

| |
|---|
| 冠状动脉疾病 |
| 　急性心肌梗死 |
| 　缺血性心肌病 |
| 高血压性心脏病 |
| 　高血压肥厚性心肌病 |
| 心脏瓣膜病 |
| 　钙化性主动脉瓣狭窄 |
| 　二尖瓣关闭不全 |
| 　二尖瓣狭窄 |
| 　主动脉瓣关闭不全 |
| 　人工瓣膜故障 |
| 心肌病 |
| 　扩张型心肌病（非缺血性） |
| 　　酒精性 |
| 　　蒽环类药物中毒 |
| 　　特发性 |
| 　肥厚型 |
| 　限制型（尤其是淀粉样变性） |
| 感染性心内膜炎 |
| 心肌炎 |
| 心包疾病 |
| 高心排血量性心力衰竭 |
| 　慢性贫血 |
| 　维生素$B_1$缺乏症 |
| 　甲状腺功能亢进 |
| 　动静脉瘘 |
| 与年龄相关的舒张功能不全 |

瓣膜性心脏病是老年心衰患者的常见病因。目前主动脉瓣钙化性狭窄是需要外科手术治疗的最为常见的心脏瓣膜性疾病，而且主动脉置换术是超过70岁老年患者中位居第二的心脏直视手术（冠状动脉搭桥术位居第一）。老年人二尖瓣反流可由以下原因引起，即二尖瓣瓣叶黏液瘤、腱索病变（二尖瓣脱垂）、二尖瓣环钙化、二尖瓣增厚、缺血导致乳头肌功能受损或由于缺血导致的心室几何形状改变或非缺血性扩张型心肌病。二尖瓣反流可能为急性（如急性心肌梗死后）、亚急性（心内膜炎）或慢性（二尖瓣黏液瘤），不同时期临床表现有很大不同。在美国，风湿性二尖瓣狭窄很少

导致老年心力衰竭。严重的二尖瓣环钙化侵袭至二尖瓣瓣口，导致功能性二尖瓣狭窄，较少引起心力衰竭，但其预后不佳。主动脉关闭不全可为急性（如心内膜炎或A型主动脉夹层）或慢性（如主动脉环扩张或梅毒性主动脉炎），但在老年人很少引起心衰。在所有曾进行瓣膜修补术或瓣膜置换术的患者中，人工瓣膜功能障碍是导致心衰的潜在病因。

心肌病可分为三种：扩张型、肥厚型和限制型。老年人缺血性心肌病是扩张型心肌病的最常见病因。同年轻人相比，老年人非缺血性扩张型心肌病较为少见；目前老年人非缺血性心肌病主要归因于特发性或慢性酒精中毒。抗癌药物（如蒽环类或曲妥珠单抗）或其他原因导致的扩张性心肌病更为少见。人们曾经认为，在老年人中较为少见典型的肥厚型心肌病，但在超声心动图技术出现后人们逐渐提高了在老年人中对其的认识。限制型心肌病主要由淀粉样蛋白沉积导致（老年淀粉样变性），很少引起心衰，众多解剖学研究证实超过90岁的老年人中约有10%存在心肌淀粉样变性。

感染性心内膜炎因其是通过药物可以治愈的少数的几种疾病之一，因此其不是引起老年心衰的常见病因。持续发热和有心脏瓣膜修复病史或有心脏瓣膜疾病的患者均应考虑感染性心内膜炎。所有发热、近期进行过牙科手术或其他治疗和新近出现心脏杂音或杂音加重时也应考虑感染性心内膜炎。认识感染性心内膜炎很重要，但其临床表现千变万化，老年人无发热和心脏杂音者并不能排除感染性心内膜炎的可能。

心肌炎导致的老年心衰较为少见。感染（病毒感染后）或非感染（结节病或者血管胶原病）可引起心包炎。很多感染可引起心包渗出，偶尔可是心衰的伴随症状，包括疲乏、劳力性呼吸困难和水肿。缩窄性心包炎可由感染（如结核）或非感染（如射线照射后）导致，但其很少引起老年人心力衰竭。

老年人高心排血量型心衰少见，但在目前诊断时经常被忽略。引起高心排血量心力衰竭的原因包括慢性贫血、甲状腺功能亢进、维生素$B_1$缺乏症和动静脉瘘（如透析瘘管或动静脉畸形）。

经过详细检查少数老年心衰患者未能发现基础心脏疾病，如果患者左心室收缩功能正常，心衰可能由老龄变化相关的舒张功能障碍所致。

## 四、诱发因素

为了明确心力衰竭病因，认识引起急性或亚急性心衰的诱发因素至关重要（表78-4）。既往心衰患者心衰发作最为常见的原因是未服用药物和（或）未按照规定饮食。事实上2/3的心衰恶化病例发生于服药依从性差的患者。医源性容量负荷过重是导致住院患者发生心衰的重要诱发因素。

表78-4　老年心力衰竭的常见诱发因素

| 诱发因素 |
|---|
| 心肌缺血或梗死 |
| 钠摄入过量 |
| 液体摄入过量 |
| 滥用药物 |
| 医源性容量负荷过重 |
| 心律失常 |
| 　心房颤动或扑动 |
| 　室性心律失常 |
| 　缓慢型心律失常，尤其是病窦综合征 |
| 相关疾病 |
| 　发热 |
| 　感染，尤其是肺炎或败血症 |
| 　贫血 |
| 　肾功能不全 |
| 　维生素$B_1$缺乏 |
| 　肺栓塞 |
| 　慢性肺部疾病导致的低氧血症 |
| 　未控制的高血压 |
| 药物 |
| 　酒精 |
| 　β受体阻滞药（包括眼科制药） |
| 　钙通道拮抗药 |
| 　抗心律失常药物 |
| 　非甾体类抗炎药物 |
| 　皮质类固醇 |
| 　雌激素制剂 |
| 　降压药物（如可乐定和minoxodil） |

在心脏诱发因素中，心肌缺血或心肌梗死和新发房颤或房扑是导致急性心衰的最常见诱因，其他诱因尚有室性心律失常尤其是室性心动过

速、缓慢型心律失常如严重的窦性心动过缓或房室传导阻滞。病态窦房结综合征是老年人缓慢型心律失常最为常见的病因。

如前所述，老龄导致心血管系统储备功能降低和对应激的反应能力下降，因此急性疾病或非心脏性疾病的恶化通常可导致老年心力衰竭。急性呼吸系统疾病如肺炎、肺栓塞或慢性阻塞性肺病急性发作都可引起心功能恶化，其他严重感染，如败血症或肾盂肾炎也可导致心力衰竭恶化。高血压患者，血压控制不佳是导致心力衰竭恶化最为普遍的原因。甲状腺疾病、贫血（如胃肠道疾病引起的慢性失血）、肾功能受损可直接或间接导致心力衰竭。

许多药物可使心力衰竭恶化。酒精可抑制心脏并可诱发心律失常，尤其是房颤的发生。老年心脏病患者广泛使用β受体阻滞药（包括眼科用药）和钙离子拮抗药治疗，这些药物均有负性肌力作用，可诱发心力衰竭。Ⅰa类（奎尼丁、普鲁卡因胺、丙比胺）和Ⅰc类（氟卡尼、普罗帕酮）抗心律失常药物对心肌有明显抑制作用，可诱发心力衰竭。老年人广泛使用非类固醇类抗炎药物（NSAIDs），该类药物可损伤肾脏水钠排泄功能，导致血容量增加；另外，NSAIDs可对抗血管紧张素转化酶（AEC）抑制药的作用，影响这些药物疗效，可使心功能恶化。皮质类固醇和雌激素抑制药可引起液体滁留和增加机体水总量；胰岛素增敏剂（罗格列酮和吡格列酮）最重要的不良反应是液体潴留，这些药物可使心衰患者病情恶化。抗高血压药物 minoxodil 也可引起液体潴留，其他抗高血压药物（如可乐定和胍乙啶）可使患者血流动力学恶化而诱发心力衰竭。

## 五、临床特征

1. 症状　同年轻患者相似，老年心力衰竭患者最为常见的症状是劳累性呼吸困难、端坐呼吸、肺水肿、疲乏和运动耐量降低，但在老年人尤其是≥80岁的患者中，心力衰竭的非典型症状发生率增加（表78-5）。因此老年人心力衰竭存在过度诊断和漏诊两个互相矛盾的方面。当老年患者有慢性肺病、肺炎或肺栓塞时出现气促和端坐呼吸的症状可能由心衰导致，疲乏和运动耐量降低同样可由贫血、甲状腺功能降低、抑郁或者体质弱导致。另一方面，久坐的和由关节炎导致活动受限或患有神经肌肉疾病的患者可能不会出现劳力性呼吸困难或疲乏，而是最先出现表78-5所列的非典型心力衰竭症状或仅有非典型心衰症状，对于这些患者，临床医师必须保持高度警惕，否则可能忽视心衰的存在。

表78-5　老年心力衰竭患者的非典型临床表现

| |
|---|
| 非特异性全身症状 |
| 　乏力 |
| 　疲倦 |
| 　活动能力下降 |
| 神经系统症状 |
| 　精神错乱 |
| 　易怒 |
| 　睡眠障碍 |
| 胃肠道紊乱 |
| 　厌食 |
| 　腹部不适 |
| 　恶心 |
| 　腹泻 |

2. 体征　体征与症状类似，老年心力衰竭患者体格检查可能存在非特异性。典型的心力衰竭体征包括肺部湿性啰音、颈静脉压升高、肝颈回流征阳性、S3奔马律和下肢指凹性水肿。但老年人的肺部湿性啰音可由慢性肺部疾病、肺炎或肺不张引起，外周水肿可由静脉功能不全、肾脏疾病或者药物（如钙拮抗药）引起，相反，老年患者即使存在明显的心脏功能降低，体格检查也可能正常，或老年心衰患者仅有感觉中枢受损或出现潮式呼吸的体征改变。

3. 收缩与舒张性心力衰竭的对比　收缩性心力衰竭和舒张性心力衰竭临床表现相似，无显著的临床特征能准确区分左心室收缩功能正常和受损的心力衰竭患者，但某一项临床特征可能会倾向于收缩性心力衰竭或舒张性心力衰竭（表78-6）。根据心衰特异性差的临床特点，曾有多项研究试图制定区分心脏收缩功能正常或降低的计算方法，不幸的是，这些计算方法精确性一般，需要进行额外检查以更加准确地诊断收缩性心力衰竭或舒张性心力衰竭。

表 78-6　**收缩性心力衰竭和舒张性心力衰竭的临床特点比较**

| | 收缩性心功能不全 | 舒张性心功能不全 |
|---|---|---|
| 人口统计 | 年龄<60 岁，男性 | 年龄>70 岁，女性 |
| 共患疾病 | 心肌梗死病史 | 慢性高血压病史 |
| | 酒精中毒 | 肾脏疾病 |
| | 瓣膜功能不全 | 肥胖 |
| | | 主动脉瓣狭窄 |
| 体格检查 | 渐进性呼吸困难 | 急性肺水肿，房颤 |
| | 血压正常或低血压 | 高血压 |
| | 颈静脉怒张 | 无颈静脉怒张 |
| | 丧失 PMI | 存在 PMI |
| | S3 奔马律 | S4 奔马律 |
| | 指凹性水肿 | 无水肿 |
| 心电图 | Q 波和陈旧性心肌梗死 | 左心室肥厚 |
| X 线胸片 | 显著的心肌肥厚 | 正常或轻度增大的心脏 |

引自：Tresch DD, McGough MF. J Am Geriatr Soc. 1995;43:1035-1042.

## 六、诊　断

老年患者多种疾病并存以及具有非特异性的临床症状和体征，使老年心衰诊断困难，因此临床医师应该首先明确患者目前是否存在心力衰竭，应详细询问病史并对患者进行仔细体格检查，对于检查结果应考虑导致心力衰竭的潜在病因。如前所述，对于老年患者心力衰竭体征可能不完全可靠，但一些检查包括心音交替、S3 奔马律和静息时出现颈静脉怒张或肝颈回流征阳性，是老年心衰患者较为特异的体征。缺少这些体征，心力衰竭的诊断仍需进一步的实验室检查提供证据。

B 型利钠肽(BNP——由于心室壁张力增加后由心肌细胞释放的具有 32 个氨基酸的一种多肽)或其前体 pro-B NP 可以区分气促是心源性还是其他原因所致。但 BNP 水平随着年龄增长而增加，尤其是女性(图 78-6)，肾功能降低也可致其水平升高，因此 BNP 在临床心力衰竭诊断中随着年龄增长其特异性降低。临床上 BNP 超过 500pg/ml 就应高度怀疑发生心力衰竭，在老年人 BNP 正常值(<100pg/ml)对诊断心力衰竭价值较小。除 BNP 之外，胸片对肺充血仍有诊断价值，中、重度心力衰竭患者，胸片可见典型的心脏增大、肺血管充血、肺水肿、胸膜渗出，但轻度心力衰竭伴肺部疾病时，X 线胸片对心力衰竭诊断价值有限。

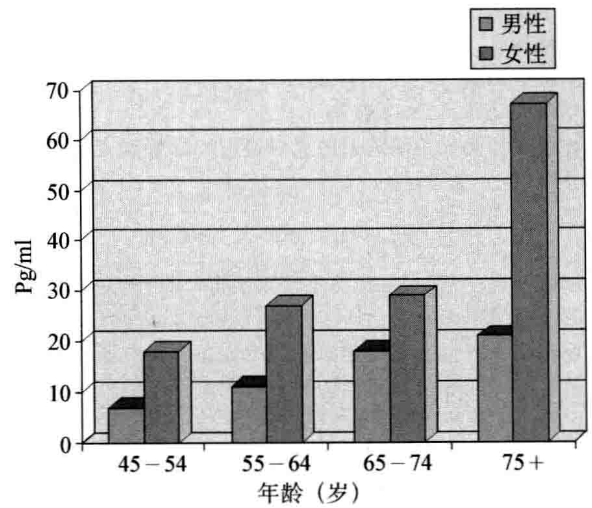



**图 78-6　按照年龄和性别分组的 B 型利钠肽水平(健康志愿者)**(引自：Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol. 2002;40:976-982.)

一旦心力衰竭诊断成立，临床医师必须明确两个关键问题，问题的答案是选择最佳治疗方案的基础：

第一，心力衰竭的病因和病理生理学是什么(表 78-3)？

第二，心力衰竭的诱发因素是什么(表 78-4)？心衰患者一般存在 1 个以上的诱发因素，有效祛除诱发因素可明显改善心衰症状和降低心力衰竭恶化的风险。

在 2005 年，美国心脏病学会和美国心脏协会联合发布修正以后的心力衰竭诊断和治疗指南，表 78-7 列出新发心力衰竭患者的诊断评估法。

Ⅰ类评估法适于多数心力衰竭患者；Ⅱ类评估法适于一些患者，仍存在争议；Ⅲ类评估法为非常规，对一些患者可能有害无益。简言之，所有心力衰竭患者均应进行实验室检查、甲状腺功能检测、X 线胸片、心电图和超声心动图检查，心导管和冠脉造影适于有心绞痛或经无创性检查提示具有明显心肌缺血的患者以及需要外科手术治疗的

表 78-7 心力衰竭的诊断评估

| |
|---|
| Ⅰ级(绝大多数患者) |
| 全血细胞计数 |
| 血生化检查:电解质,肌酐,尿素氮,空腹血糖,钙、镁离子,肝功能,血脂 |
| 促甲状腺激素(TSH) |
| 尿常规 |
| 胸部X线片和心电图(ECG) |
| 超声心动图:二维多普勒 |
| 心绞痛和明显心肌缺血的患者进行心导管和冠状动脉造影检查,除非患者血管不能耐受 |
| Ⅱ级(部分患者,见正文) |
| 血清铁和铁蛋白 |
| 抗核抗体和类风湿因子 |
| 如有怀疑,可进行人类免疫缺陷病毒、淀粉样变性和嗜铬细胞瘤的相关检查 |
| 筛选呼吸睡眠紊乱 |
| 评估准备进行血供重建的心肌缺血患者不能解释的心力衰竭 |
| 所有进行冠状动脉造影的患者可能或很可能存在心肌缺血时则是潜在的血供重建患者 |
| 诊断不明而影响治疗时应进行心内膜心肌活检 |
| Ⅲ级(非常规,可能对患者有害无益) |
| 常规检查血液循环中神经激素水平,如去甲肾上腺素水平 |
| 常规信号平均心电图检查 |
| 心内膜心肌活检作为心力衰竭患者的常规检查 |

引自 Hunt SA,et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult-summary article. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1116-1143

非冠状动脉性心脏疾病(如主动脉狭窄),除非患者不适宜冠状动脉重建术。

表78-7所列内容适用于成年心力衰竭患者,多数条款可应用于老年患者,但对老年患者应同时考虑导致心力衰竭的潜在危险因素和以个体为基础的诊断过程、共存疾病、心脏和非心脏功能的损伤程度以及患者本人的意愿。例如,一位85岁的糖尿病肾病患者在进行冠状动脉造影之前应认真权衡由冠状动脉造影导致并发透析依赖性终末期肾病的风险和患者从成功心脏血供重建而得到的潜在益处孰重孰轻,同时在任何时候都要尊重患者的权利。因此对患者进行特殊治疗(尤其是侵入性治疗)在考虑患者后期护理(如需要进行冠状动脉搭桥术)的基础上必须对此治疗进行讨论,应首先考虑患者进行此治疗后的受益程度而非限于对疾病的诊断评估。

收缩性和舒张性心力衰竭:正确区分由收缩功能障碍还是舒张功能障碍导致的心衰是心力衰竭诊断评估的一个重要目标,因为二者的治疗方法不同。仅通过临床特征不能区分收缩性心力衰竭还是舒张性心力衰竭,因此通过超声心动图、放射性核素血管造影、磁共振成像或冠脉造影检查评估左心室功能至关重要。通常超声心动图因其无创和价格相对低廉应用最为广泛,除此之外,超声心动还可提供心脏收缩和舒张功能、评估心室大小、室壁厚度、室壁运动、瓣膜功能和心包疾病,所以经胸超声心动图检查可对老年人新发心力衰竭的诊断和不能解释的严重症状的变化提供信息。超声心动图的主要不足是对少数患者不能够提供一个可视化心脏,尽管使用超声-造影剂已经使这个问题最小化。放射性核素血管造影可提供精确的左心室功能、心腔大小和瓣膜反流情况。磁共振成像可提供与超声心动图和放射性核素血管现象相似的信息,但其使用有限和费用较高。对于需要进行心导管检查的患者,左心室造影是评估左心室功能的一个很好的方法。

根据超声心动图、放射性核素血管成像、磁共振成像或心室造影的检查结果,心力衰竭可划分为三种:主要由收缩功能受损引起,射血分数<40%;主要由舒张功能受损引起,射血分数≥50%;或者混合性心力衰竭,射血分数在40%~49%;但必须强调的是收缩功能受损和舒张功能受损并非互不影响。事实上几乎所有患者在心脏收缩功能明显下降的同时也合并舒张功能不全,

相反，即使在静息状态下患者心脏射血分数正常或接近正常，心脏收缩功能降低仍可导致心力衰竭发生。虽然将心衰分为收缩性或舒张性心力衰竭存在局限性，但在心衰治疗指南中依然沿用收缩或舒张性心力衰竭的分类。

## 七、治 疗

心力衰竭治疗的主要目标是提高生活质量、减少心力衰竭恶化的发生频率和延长寿命，其次是提高患者的运动耐量、增强情绪适应能力和降低心衰治疗的医疗资源和护理费用。

对老年心力衰竭患者进行优化治疗主要包括以下三个原则：尽可能控制心力衰竭诱发因素（如主动脉狭窄选择主动脉瓣置换术，严重心肌缺血采用冠状动脉重建术）；注意非药物和康复治疗；慎重选择药物。

正如在预后章节中所述，心衰患者预后不佳，因此必须对导致心力衰竭的主要病因和诱发心衰的并发疾病进行有效治疗。冠心病和高血压是引起老年心力衰竭的最普遍的原因，应在发生心力衰竭之前对这些疾病进行一级和二级预防。目前众多临床试验研究显示有效治疗收缩性或舒张性高血压可使心衰发病率降低50%，同样，适当控制冠心病的危险因素，尤其是控制高脂血症和吸烟，通过对冠心病进行一级预防将进一步降低心力衰竭的发生。

1. *非药理学治疗* 目前治疗心力衰竭的药物已经有长足发展，但因行为和社会因素导致的心衰反复恶化较任何新发心脏疾病（如心肌缺血或心律失常）或由心室功能不断恶化导致心衰恶化更为多见。有研究表明，在城市黑人居民中，64%的心衰患者病情恶化是由于未服用抗心衰药物和（或）进行控制饮食，在心力衰竭住院患者中由情绪和环境因素导致病情恶化占26%。另外1项研究入选140名≥70岁老年心力衰竭住院患者，在90d的随访中有47%患者至少有1次再次进行住院治疗。导致心力衰竭恶化的行为和社会因素包括服药依从性（15%）差、饮食控制（18%）差、社会支持不充分（21%）、提前出院（15%）、随访时间不够充分（20%）和患者未能及时进行心力衰竭治疗而致其症状复发（20%）。这些研究结果说明对行为和社会因素进行直接干预将降低心力衰竭患者的再入院率和提高患者生活质量，这些假说已经得到众多前瞻性随机试验的证实。近期1项有关33个临床试验的荟萃分析表明，一项“疾病处理研究的入选患者”同常规护理组相比，再住院率降低42%，全因所致再住院降低24%，死亡率降低20%。

非药理学治疗内容如表78-8所示，同其他老年疾病相同，应根据心力衰竭患者病情制订治疗方案。

**表78-8 心力衰竭的非药物治疗**

| |
|---|
| 使患者了解 |
| 心力衰竭的症状和体征 |
| 详细论证所有药物 |
| 强调服药依从性的重要性 |
| 心力衰竭恶化时何时联系护士或医生 |
| 尽可能对家属或其他人员进行教育 |
| 膳食营养 |
| 个体化与需求/生活方式相结合 |
| 限钠（1.5～2g/d） |
| 如果适合可减轻体重 |
| 如果适合可低脂低胆固醇饮食 |
| 摄入充足热量 |
| 强调依从性但不失灵活 |
| 用物检查 |
| 去除非必需药物 |
| 尽可能简化用药方案 |
| 合并给药计划 |
| 社会支持 |
| 评估社会支持结构 |
| 评估情感和经济需要 |
| 进行适当干预 |
| 记录每日体重 |
| 特意明确体重增加的情况下何时联系护士或医生 |
| 部分患者可根据每日体重变化进行利尿药剂量的自行调整 |
| 弹力袜减轻水肿 |
| 灵活给药（见正文） |
| 接种疫苗 |
| 每年接种流感疫苗 |
| 肺炎球菌疫苗 |
| 加强 |
| 电话随访 |
| 家访 |
| 诊所随访 |
| 联系信息 |
| 护士和医生的姓名和电话号码 |
| 24h提供服务 |

表中所列内容并非全部适用于心力衰竭患者。同样非药物治疗内容优化程度差别很大，如对患者进行心衰教育或随访护理，因此最佳方法是指定一名护士，对患者进行综合护理。

2. *体力活动和运动*　一般建议心力衰竭患者限制体力活动，因为休息有益于患者心脏功能而运动有可能导致心功能恶化或引发心律失常，但现在人们认识到尽管对心力衰竭患者进行一定程度的活动限制可能对患者有益，但过度限制体力活动可导致心血管和肌肉去极化能力降低。另外几项规模较小的研究表明，为心力衰竭患者制定一个运动计划可明显提高患者心功能储备能力和改善其生活质量，因此目前指南建议多数心力衰竭患者应进行规律运动。

9项随机试验共入选801名心力衰竭患者，研究运动对心衰患者的影响，多数研究剔除心室收缩功能正常的心衰患者，但无1项研究特异针对老年心衰患者。随访时间为8～60周，平均随访时间为2年。运动形式主要是行走和(或)单车运动，结果显示经过训练患者运动能力持续上升，骨骼肌氧化能力明显增强，但中央血流动力学无明显改善，另外参加运动训练的心衰患者死亡率降低35%，复合终点死亡或住院率降低28%。

近期1项有关心脏康复的随机试验入选200例60—89岁(平均年龄72岁，男性占66%)按照纽约心脏学会心力衰竭分级为Ⅱ～Ⅲ级的心衰患者，评估运动、教育、职业治疗和心理咨询对心力衰竭的治疗作用，随访24周后，治疗组患者心功能分级明显上升，6min步行试验距离和生活质量明显改善，对照组以上指标同治疗前基础值相比无显著变化。除此之外，接受治疗的患者同对照组相比，再住院率明显降低。这些证据更加表明，对于中、重度老年心衰患者运动和心脏康复对患者有益。尽管这些结果显示运动对心衰患者有益，但仍需进一步的试验评估规律运动对老年心力衰竭患者的安全性和有效性，尤其是对那些≥75岁和舒张性心力衰竭的老年心力衰竭患者。

(1)运动训练方式：综合训练和限制性运动适用于多数具有轻至中度心力衰竭和对运动无禁忌证的老年心衰患者(表78-9)，表78-10列出基本的运动形式。一般情况下，患者应尝试每天锻炼。典型的运动搭配包括一些轻度牵拉运动和使用弹性带进行强化运动或轻重量和有目的地进行主要肌肉的训练。适合老年患者的有氧运动包括步行、固定单车运动和游泳。有氧运动应简单并且患者喜欢同时又适用于患者的运动。在刚开始运动训练时，有氧运动的持续时间以及强度应维持在患者感觉舒适范围内，运动应使患者感到愉悦或患者在运动后感觉良好而非不能耐受的疲劳。对众多老年心力衰竭患者而言，这种运动强度意味着在开始时进行2～5min的慢跑，一旦患者感觉良好，在接下来的几周之内可逐渐增加运动持续时间，多数患者适于每周每节段运动提高1～2min，一旦患者能够持续运动20～30min时，则可增加运动强度。例如，如果患者行走0.5英里需要30min，他她(或)可逐渐使行走0.5英里的时间降至20min，但可使总运动时间持续30min。

**表78-9　禁忌运动的老年患者**

| |
|---|
| 近期发生心肌梗死或不稳定性心绞痛发作(2周内) |
| 严重、失代偿的心力衰竭(纽约心脏协会Ⅵ级) |
| 未充分治疗的危及生命的心律失常 |
| 严重的主动脉瓣狭窄或肥厚型心肌病 |
| 任何急性严重疾病(如肺炎) |
| 不能安全参加锻炼的任何情况 |

**表78-10　老年心力衰竭的锻炼处方**

| |
|---|
| 运动处方 |
| 　灵活运动 |
| 　加强运动 |
| 　有氧运动 |
| 运动频率：如果允许应每天进行运动 |
| 运动时间：因人而异，开始时应缓、慢 |
| 运动强度：低至中度(详见正文) |
| 运动进展：每周、每月逐渐增加 |
| 监测：心率、耗能(见正文) |

监测运动强度最常用的两个指标是靶心率和患者对疲乏的主观感觉。患者未服用减慢心率药物(如β受体阻滞药)时，最大心率可根据以下公式进行计算：220－年龄。由静息心率减去最大心率得到患者储备心率。低强度运动训练时合适的靶心率＝静息心率＋[储备心率×(30%～50%)]；中强度运动训练，靶心率＝静息心率＋[储备心率×(50%～70%)]。例如，一位80岁老

年患者最大心率＝220－80＝140bpm，如果其静息心率为80bpm，则储备心率为60（140－80）bpm，低运动强度时，储备心率的30％～50％即为18－30bpm。因此目标心率是98～110bpm。

对于许多老年患者，计算目标心率困难，而且在运动时不能精确计算心率（除非使用心率检测仪器），因此患者主观评定体力运动后感觉是最为常用的监测运动强度的方法；另外，自感体力消耗与运动心率具有相关性。简单的自感体力消耗标准包括5个水平：很轻、轻、中等、有些重和重。老年心衰患者应从自感体力消耗很轻的运动训练开始，逐步发展为轻到能够忍受的水平。经过几周的训练，一些患者可能希望提高自感体力消耗水平至中等水平，但不推荐患者进行强度更大的活动。

（2）停止运动训练：所有参加运动训练的患者在发生持续胸部不适、不能耐受的呼吸困难或疲劳、头晕、快速或不规则心律、大汗或任何其他由于继续运动导致的不安全的症状时，患者应停止运动。如果以上症状在停止运动后不能即刻停止或这些症状反复出现，临床医师应在持续运动训练之前给予注意。

3．*收缩性心力衰竭的治疗*　从治疗学角度划分，心力衰竭患者左心室射血分数＜45％即可诊断为收缩性心力衰竭，而射血分数≥45％则可诊断为舒张性心力衰竭。这两种心衰症状存在交叉，正确区分二者对治疗有益。

一般老年收缩性心力衰竭的治疗同年轻患者相同。表78-11列出目前收缩性心衰的治疗原则，下文将进行详细介绍。

**表78-11　收缩性心力衰竭的治疗方案**

| |
|---|
| 血管紧张素转化酶抑制药 |
| 血管紧张素Ⅱ受体抑制药 |
| 其他血管扩张药 |
| β受体阻滞药 |
| 利尿药：醛固酮受体拮抗药 |
| 地高辛 |
| 钙离子拮抗药 |
| 抗血栓药物 |
| 　阿司匹林 |
| 　华法林 |

（1）ACE抑制药：众多前瞻性随机临床试验中，不同临床中心使用不同的ACE抑制药均表明这类药物可显著降低由左心室收缩功能受损但无临床症状的心力衰竭患者的病死率和住院率，并提高患者的运动耐量和生活质量。尽管这些研究中没有1项研究包括80岁以上的老年心力衰竭患者，但有价值的研究表明，老年患者同年轻患者一样可从ACE抑制药治疗中获益，基于这些研究结果，ACE抑制药成为心力衰竭治疗的一线药物，而不用考虑患者年龄、左心室收缩功能受损伴或不伴明显心衰症状。尽管如此，心衰患者仍未能充分使用ACE抑制药，尤其是老年患者。

美国批准治疗心力衰竭的ACE抑制药包括卡托普利、依那普利、赖诺普利、雷米普利、群多普利、奎那普利和福辛普利。老年患者使用ACE抑制药，治疗起始应使用小剂量（如卡托普利6.25～12.5mg，tid～qid或依那普利2.5～5mg，bid），逐渐增加至耐受剂量。如果住院患者血流动力学稳定，则可每日增加剂量；门诊患者可每周或每两周增加一次剂量。在进行剂量滴定期间，应监测血压、肾功能和血清钾水平。

ACE抑制药维持剂量应达到临床试验中的剂量，ACE靶剂量推荐如下：卡托普利50mg，tid；依那普利10～20mg，bid；赖诺普利20～40mg，1/d；雷米普利10mg，1/d；群多普利4mg，1/d；喹那普利40mg，1/d；福辛普利10mg，1/d。不能耐受靶剂量的患者可使用低剂量，但由此可导致患者获益减少。虽然卡托普利在剂量滴定期间是一个很好的药物，但是一旦其剂量达到目标剂量，可能被期望将其换作同等剂量1d服用1次的长效ACE抑制药，因为后者具有服药方便、药物依从性好和价格低廉等优点。

ACE抑制药最常见的不良反应是干咳，在长期服药过程中有5％～10％的患者因不能耐受而停药，少见但比较严重的不良反应包括低血压、肾功能受损和高钾血症，这些不良反应一般在剂量滴定开始时出现，可因过度利尿导致血容量减少而加剧。患者在出现症状性低血压、血肌酐持续升高≥1mg/dl或血清钾达到5.5mEq/L时应减少ACE抑制药剂量或停药。如果患者存在无症状性低血压则无需降低药物剂量。

一般情况下，患者对ACE抑制药耐受性较

好，可同其他很多药物共同使用，但应注意老年人使用 NSAIDs（处方或非处方药物）较多，该药对 ACE 抑制药具有潜在的抑制作用；另外，NSAIDs 可促进钠、水重吸收，使肾功能恶化，因此心衰患者应避免使用 NSAIDs。阿司匹林和 ACE 抑制药联合使用尚存在争议，有证据表明阿司匹林可降低 ACE 抑制药的作用，但最近的研究显示，阿司匹林对使用 ACE 抑制药的心衰患者的临床效果无不良影响，因此，如果患者有明确使用阿司匹林的指征如冠状动脉性疾病、外周血管性疾病、脑血管疾病或糖尿病，则根据目前的治疗指南应使用阿司匹林。对于老年心力衰竭患者没有合并血管疾病或糖尿病而预防性使用阿司匹林的价值尚未清楚，需要进一步的研究。

（2）血管紧张素Ⅱ受体拮抗药：血管紧张素Ⅱ受体拮抗药（ARBs）的药理作用是直接与细胞表面的血管紧张素Ⅱ受体结合，与 ACE 抑制药不同。ARBs 对缓激肽降解无抑制作用，因此可以消除由缓激肽导致的不良反应包括干咳。

有几项关于 ARBs 治疗心衰的研究，单独使用 ARBs 或与 ACE 抑制药联合使用。在 ELITE-Ⅱ研究中，入选 3152 例≥60 岁（平均年龄 71 岁）、中度心力衰竭和射血分数≤40％的患者，比较氯沙坦 50mg（1/d）和卡托普利 50mg（tid）的治疗效果，平均随访 18 个月，尽管氯沙坦组死亡人数较卡托普利组高出 12％（280 vs 250），但两组死亡率并无统计学差异。规模较小 ELITE-I 的研究显示，患者对氯沙坦的耐受优于卡托普利。

Val-HEFT 研究将 5010 例心衰和射血分数＜40％的患者在常规标准治疗的基础上随机分为缬沙坦和安慰剂组，93％患者联合使用 ACE 抑制药，35％患者联合使用 β 受体阻滞药，随访 2 年，两组死亡率无统计学差异，但缬沙坦组心衰再住院率显著降低 24％，这在老年人和年轻患者相似，但 1 种 ACE 抑制药和 1 种 β 受体阻滞药联合缬沙坦使用时可引起不能解释的患者病死率增高。

在缬沙坦治疗急性心肌梗死试验中，将 14 703 例临床心力衰竭和（或）急性心肌梗死后 10d 内射血分数＜35％的患者，随机分为缬沙坦组、卡托普利组或两者兼用，70％患者同时使用 β 受体阻滞药，平均随访 24.7 个月，各组的全因病死率或致命性复合终点或非致命性心血管事件无统计学差异。该研究年龄中位数为 65 岁，研究结果在老年和年轻患者相似。缬沙坦组多见低血压和肾功能恶化，卡托普利组多见干咳、皮疹和味觉丧失。这两种药物联合使用的患者出现的不良反应较使用单一药物更为多见。

两项大规模试验研究坎地沙坦对心力衰竭和射血分数≤40％的患者的治疗效果。坎地沙坦降低心力衰竭发病率和病死率的评价（CHARM）。入选 2028 例不能耐受 ACE 抑制药的心衰患者，随机分为坎地沙坦组和安慰剂组，平均随访 33.7 个月。同安慰剂组相比，坎地沙坦组心血管死亡复合终点或心衰再住院率降低 30％，全因死亡率降低 17％，具有临界统计学意义。在坎地沙坦组多见低血压、肾功能恶化和高钾血症；卡托普利组多见干咳或血管性水肿。在 CHARM-Alternative 研究中，患者平均年龄约 66.5 岁，1/4 患者年龄≥75 岁；但亚组分析中无关于年龄的亚组分析报道。

CHARM-Added 研究入选 2548 例心力衰竭和射血分数≤40％并且正在接受 ACE 抑制药治疗的患者，随机分为坎地沙坦组或安慰剂组，平均随访 41 个月。同安慰剂组相比，坎地沙坦组心血管死亡复合终点或由心衰导致的再住院率降低 15％；坎地沙坦组全因死亡率降低 11％，但同安慰剂组相比无统计学差异。在 CHARM-Added 研究中，患者平均年龄为 64 岁，19％患者≥75 岁，老年患者和年轻患者的结果报道相似。

基于以上研究结果，推荐 ARBs 应用于不能耐受 ACE 抑制药的心力衰竭患者或急性心肌梗死后合并左心室收缩功能受损的患者。在美国，推荐心衰患者使用缬沙坦和坎地沙坦，缬沙坦起始剂量为 20～40mg，bid，如果患者能耐受，可将剂量滴定至 160mg，bid；坎地沙坦起始剂量为4～8mg，1/d，如果患者能耐受，可将剂量滴定至 32mg，1/d。ARBs 的主要不良反应包括低血压、肾功能受损和高钾血症。

（3）其他血管扩张药：患者不能耐受 ACE 抑制药或 ARBs 时，可选择口服肼屈嗪或硝酸酯类药物。在 V-HeFT-I 研究中，慢性心衰或收缩功能受损患者联合使用肼屈嗪/硝酸盐，同哌唑嗪和安慰剂组相比，前者可使病死率降低 36％。在 V-HeFT-Ⅱ研究中，收缩性心力衰竭患者随机分到

肼屈嗪/硝酸盐联合治疗组或依那普利治疗组，两组患者的运动耐量和生活质量相似，但依那普利组的病死率较低。

A-HeFT研究入选1050例纽约心脏病协会心功能分级为Ⅲ或Ⅳ级的心力衰竭患者，随机分为硝酸异山梨酯和肼屈嗪固定剂量联合治疗或安慰剂联合心衰常规治疗两组，研究在随访10个月时由于安慰剂组的高死亡率而终止。同安慰剂组相比，硝酸异山梨酯和肼屈嗪联合使用组心力衰竭住院率下降，患者生活质量提高。基于A-HeFT研究，美国推荐使用硝酸异山梨酯和肼苯哒嗪固定剂量治疗黑种人心力衰竭患者。虽然A-HeFT并未限制患者的上线年龄，但入选患者年龄平均仅有57岁，因此对老年黑人心力衰竭治疗效果还属未知。在A-HeFT研究中，肼屈嗪剂量为75mg，qid，每天总剂量为225mg，硝酸异山梨酯40mg，qid，每天总剂量为120mg。老年患者应从低剂量开始(如肼屈嗪12.5～25mg，tid～qid；硝酸异山梨酯10mg，tid～qid)，剂量逐渐滴定至试验中的目标剂量。在V-HeFT和A-HeFT研究中，肼屈嗪和硝酸异山梨酯联合使用最常见的不良反应是头痛和头晕，V-HeFT研究中，少数患者出现关节痛或由肼屈嗪引发的狼疮。

(4)β受体阻滞药：一般心力衰竭患者禁忌使用β受体阻滞药，因其有负性肌力作用和负性变时作用，两者均可使心排血量严重降低，但近期研究表明，交感神经系统的持续激活对心力衰竭患者无益，可加剧心肌缺血、引发心律失常、导致心肌细胞表面β受体下调，从而导致心功能恶化。因此，患者长期使用β受体阻滞药可能对心力衰竭患者有益，几项大规模前瞻性随机研究已经证实长期使用β受体阻滞药可改善心力衰竭和左心室收缩功能受损患者的左心功能，并降低总死亡率以及心脏性猝死发生率。

这些结果在近期的奈必洛尔对严重心力衰竭患者预后和再住院的干预作用的研究中得到证实，该研究入选2128例≥70岁(平均年龄76岁，女性占37%)的老年患者，随机分为奈必洛尔和安慰剂组。平均随访21个月，奈必洛尔组的死亡一级复合终点或由心血管原因所致的再住院率明显下降，老年患者包括≥85岁的老年人和年轻患者结果相似。以上研究结果表明，患者在无禁忌证时，β受体阻滞药和ACE抑制药已经是收缩性心衰标准治疗的组成部分。

在美国，卡维地洛和美托洛尔已经被推荐作为心衰治疗药物，卡维地洛起始剂量为3.125mg，bid；美托洛尔12.5mg，bid(或美托洛尔缓释剂25mg，1/d)，在约两周时间内将剂量滴定至耐受剂量，卡维地洛剂量为25～50mg，bid；美托洛尔100～200mg，1/d。

β受体阻滞药的禁忌证包括严重的失代偿性心力衰竭、严重的支气管痉挛性疾病、明显的心动过缓(静息心率＜50/min)、收缩压＜90～100mmHg、严重的心室传导阻滞(超过Ⅰ传导阻滞)。另外，由于β受体阻滞药可引发潜在不良反应，有必要监测心率、血压、临床症状和心肺功能。医生应告知患者在使用β受体阻滞药的前几周的时间里心功能可能有一定程度下降，但多数患者这些症状会消失，长期使用耐受良好，但如果不良反应严重，可减少药物剂量或停药。

(5)利尿药：利尿药是减轻肺充血和水肿最为有效的药物，因此利尿药是心力衰竭治疗的主要组成部分，但噻嗪类和襻利尿药都不会改变心力衰竭的自然病程，它们的主要作用是缓解心力衰竭症状。

对轻度心力衰竭患者，噻嗪类利尿药(氢氯噻嗪12.5～50mg，1/d)可减轻充血性心力衰竭症状和维持血流动力学稳定，但多数患者需要利尿作用更强的药物，如襻利尿药包括呋塞米、布美他尼和托拉塞米，应用最为广泛、经典的襻利尿药呋塞米20～160mg，1/d，布美他尼0.5～5mg，1/d，托拉塞米5～10mg，1/d。住院患者心衰急性发作时，静脉注射利尿药的利尿作用快于口服利尿药，而持续静脉滴注较弹丸式注射更为有效。患者对足量襻利尿药无反应时，可联合使用美托拉宗2.5～10mg，1/d，以加强利尿作用。

利尿药导致的最普遍和最重要的不良反应是电解质紊乱，包括低钾血症、低钠血症、低镁血症、代谢性碱中毒。由于老年人肾功能改变且易并发其他疾病如糖尿病，老年患者由利尿药导致的严重电解质紊乱的风险增加，因此，在利尿药药物剂量调整过程中应严密监测电解质，尤其在使用美托拉宗时应注意，短期使用即可导致威胁生命的低钠血症。

(6)醛固酮受体拮抗药:醛固酮受体拮抗药螺内酯和依普利酮是相对较弱的保钾利尿药,其药理作用是阻滞醛固酮受体的作用。在螺内酯存活评价随机研究(Randomized Aldactone Evaluation of Survival trial,RAES)中,常规使用ACE抑制药、地高辛和襻利尿药的同时加用螺内酯12.5~50mg,1/d,可使心功能Ⅲ或Ⅳ级心力衰竭患者和左心室射血分数≤35%的患者死亡率降低30%,心衰住院率降低35%;另外,老年患者从螺内酯治疗中获益大于年轻患者。在依普利酮对梗死后心衰的有效性和生存影响的研究中,依普利酮25~50mg,1/d,平均随访16个月,可使有临床症状的心衰患者和急性心肌梗死后3~16d伴有射血分数≤40%的患者的死亡率降低15%,依普利酮组心因性死亡和心血管再住院率也降低;同安慰剂组相比,依普利酮组高钾血症较低钾血症更为多见。该研究中,患者平均年龄为64岁,研究结果显示老年患者从依普利酮中获益少于年轻患者,但并无统计学差异。

基于这些研究结果,推荐依普利酮应用于具有严重心力衰竭症状的患者、左心室收缩功能严重受损的患者、急性心肌梗死后心衰和射血功能≤40%的患者。该药物的禁忌证是严重的肾功能不全(肌酐≥2.5mg/dl)和高钾血症。对于老年患者,使用该药物产生不良反应的风险增加,在开始治疗和剂量滴定期间应严密监测肾功能和血清钾。另外,长期使用螺内酯的约有10%的患者因男性乳房发育而停止用药,此不良反应在依普利酮少见。

(7)地高辛:地高辛通过抑制心力衰竭心肌细胞膜表面$Na^+$-$K^+$-ATP酶,使细胞内$Na^+$水平升高,促进$Na^+$-$Ca^{2+}$交换,使细胞内$Ca^{2+}$水平升高;$Ca^{2+}$结合肌钙蛋白C,后者介导肌球蛋白结合肌动蛋白后的心肌收缩过程。地高辛通过增加胞内$Ca^{2+}$有效利用率而增加心肌细胞收缩能力(正性肌力作用),地高辛的这种强心作用不论心衰存在与否均可发挥作用,并且与年龄无关。

1997年DIG试验公布了前瞻性随机研究的结果,该研究入选6800例心力衰竭和射血分数<45%的患者,随机分为地高辛或安慰剂组,患者均接受利尿药和1种ACE抑制药治疗,平均随访37个月。地高辛同安慰剂组相比,总死亡率无统计学差异(34.8% vs. 35.1%),但接受地高辛治疗的心衰患者住院率降低28%,死亡复合终点或心衰住院率明显降低(图78-7);另外,老年人(包括≥80岁患者)和年轻患者均可从地高辛治疗中获益。DIG亚组分析显示,地高辛低剂量使血清地高辛浓度控制在0.5~0.9ng/ml可改善患者生存率和降低患者由于各种原因导致的住院率。这些研究表明,地高辛可改善心衰症状,地高辛对已经接受适宜剂量的ACE抑制药、β受体阻滞药和利尿药治疗但心力衰竭症状仍存在的患者有益。

地高辛的不良反应主要分为三类:心脏、神经系统和消化系统。在DIG研究中,最普遍的不良反应是恶心、呕吐、腹泻、视觉障碍、室上性和室性心律失常、重度房室传导阻滞。尽管在DIG研究未作报道,但老年心力衰竭患者使用地高辛时中毒风险增加,尤其是心脏毒性,可部分归因于药物容量分布的降低。慢性肺病患者、淀粉样变性心肌病和其他疾病也可增加地高辛中毒的风险。

肾功能相对正常的多数老年患者,地高辛0.125mg 1/d即可发挥充分强心作用,肾功能受损或者低体重的患者应使用较低剂量地高辛。患者在进行地高辛治疗后,应每隔2~4周进行一次血清地高辛浓度测定,以确保地高辛有效药物浓度范围在0.5~0.9ng/ml。任何时间怀疑地高辛中毒都应进行血清地高辛浓度测定;另外,由利尿药导致的低钾血症或高钾血症可加重地高辛的心脏毒性,对于所有接受地高辛治疗的心力衰竭患者维持正常的血清电解质水平至关重要。

(8)钙拮抗药:第一代短效钙拮抗药包括硝苯地平、地尔硫䓬和维拉帕米,由于这些药物临床预后不佳,收缩性心力衰竭患者不能使用这些药物。另外,虽然长效钙拮抗药可能是安全和有效的,但目前尚无充分证据推荐其应用于心力衰竭治疗。

第三代钙拮抗药代表药物有氨氯地平和非洛地平,目前已完成这两种药物对心力衰竭伴收缩功能受损患者治疗的前瞻性随机试验。尽管PRAISE研究显示氨氯地平可能对非缺血性收缩性心力衰竭患者有益,但这在PRAISE-2研究中未得到证实,同样,V-HeFT-3研究也不能证明非洛地平对心衰患者有益,这些研究结果表明目前尚无证据支持钙拮抗药用于收缩性心力衰竭治疗。

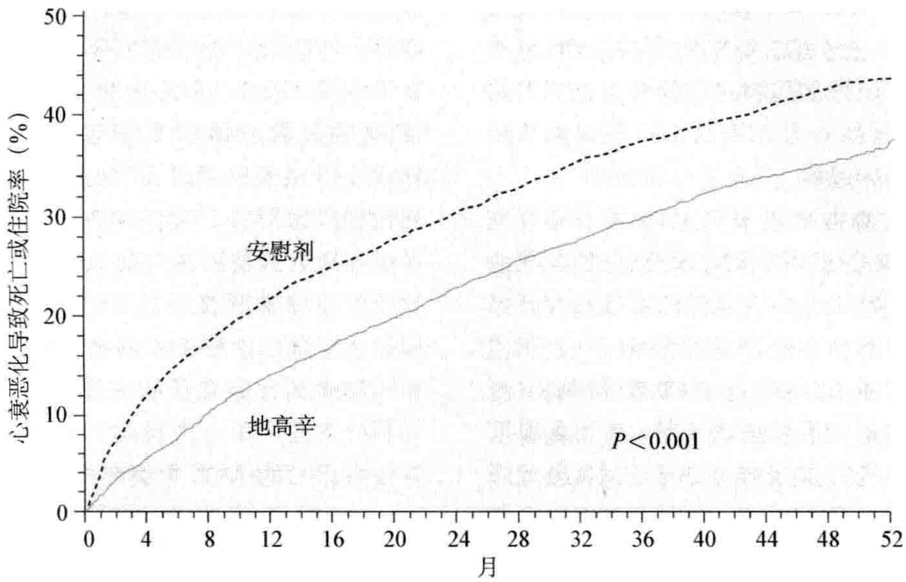



**图 78-7 在地高辛与安慰剂对照治疗中由于心力衰竭恶化导致的死亡或住院率，地高辛组复合终点发生风险降低 25%（引自：The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-533.）**

但如果心衰患者伴频发心绞痛，而β受体阻滞药和硝酸盐类药物不能控制心绞痛发作时，可加用氨氯地平或非洛地平。

(9)抗血栓治疗：左心室收缩功能不全的患者发生血栓性疾病包括卒中的风险增加，但在无房颤、风湿性二尖瓣疾病或者栓塞病史的情况下，使用抗血栓药物预防血栓发生的价值尚属未知。华法林和抗血小板治疗慢性心力衰竭的研究中，入选 1587 例心功能Ⅱ或Ⅲ级心衰患者，随机应用阿司匹林 162mg，1/d；氯吡格雷 75mg，1/d 或华法林，使用剂量由国际标准化比率（INR）保持在 2.5～3.0，平均随访 23 个月，三组的主要复合死亡终点、心肌梗死或卒中发生率无统计学差异。阿司匹林组心衰再住院率高于氯吡格雷和华法林组，华法林组出血并发症多见。在此研究中，患者平均年龄为 63 岁；关于年龄的亚组分析未报道。目前的数据表明，如果患者无禁忌证而存在高危因素，可使用华法林抗凝治疗并使 INR 维持在 2.0～3.0，这些患者包括慢性或间歇性房颤或房扑、风湿性二尖瓣膜疾病伴左心房增大、卒中病史或不能解释的动脉栓塞、活动性左心室附壁血栓（超声心动图或其他影像学检查显示）或经食管超声显示左房附壁血栓，其他情况则不主张常规使用华法林。

冠心病患者应使用阿司匹林，尤其有心肌梗死、不稳定性心绞痛、冠状动脉血管成形术或心脏搭桥术病史的患者；外周动脉性疾病或糖尿病患者也应使用阿司匹林；具有高危因素但不能使用华法林的患者可使用阿司匹林；对不伴血管疾病或糖尿病的老年心力衰竭患者是否应使用阿司匹林抗凝治疗有待进一步研究。

(10)他汀类药物：研究证实，他汀类药物可降低 80 岁冠心病患者、外周血管疾病患者或糖尿病患者的死亡率和非致死性心血管事件的发生率。另外几项研究表明，他汀类药物对心力衰竭患者有益。近期关于瑞舒伐他汀治疗老年收缩性心力衰竭的研究中，入选 5011 例年龄≥60 岁（平均年龄 73 岁，女性占 24%）的老年收缩性心衰伴缺血性心肌病和射血分数≤40%的患者，随机分为瑞舒伐他汀组和安慰剂组，平均随访 33 个月，瑞舒伐他汀组在心血管引起的一级死亡终点、非致命性心肌梗死、非致命性卒中或总死亡率方面未能显示出治疗优势，但瑞舒伐他汀组由心血管导致的住院率降低。这些研究结果表明，不建议老年收缩性心力衰竭患者使用瑞舒伐他汀，瑞舒伐他汀治疗老年收缩性心力衰竭需要进一步的研究。

4. 舒张性心力衰竭的治疗　老年心力衰竭患者中约有 50%的患者左心室收缩功能尚存，然而很少有临床试验评估药物对这种心力衰竭的治疗效果，因此舒张性心力衰竭的治疗在很大程度上仍然是根据临床经验。

老年舒张性心力衰竭中至少 70%～80%的患者有高血压，这些患者中冠心病和心脏瓣膜病的比率也较高。舒张性心力衰竭的最佳治疗开始于将高血压控制到指南推荐的目标水平；心肌缺血应进行抗心绞痛治疗和(或)冠状动脉重建；应控制房颤患者静息和活动时的心率；有严重瓣膜性疾病的患者应进行瓣膜修补或置换术；进行降低负荷治疗以减少瓣膜反流，如使用 ACE 抑制药。舒张性心力衰竭的治疗同收缩性心力衰竭一样，在使用药物治疗的同时应进行非药物治疗。

(1)利尿药：利尿药是缓解舒张性心力衰竭时肺和全身静脉充血的重要组成成分，但这些患者通常对“血容量变化敏感”，过度利尿可能导致左心室舒张期容积降低，使心脏每搏量和心排血量降低，患者出现疲乏、低血压和肾前性氮质血症恶化，因此，对舒张性心力衰竭患者利尿必须谨慎，避免发生过度利尿的情况。

(2)β受体阻滞药：β受体阻滞药很少或并不直接作用于心脏舒张功能，但其可通过减慢心率和延长心室舒张期而改善舒张性心力衰竭的症状。左心室肥大的患者长期使用β受体阻滞药可有效控制血压，从而逆转左心室肥厚，后者可改善舒张功能。在奈必洛尔对中老年人心衰再住院率影响的研究中，超过 20%的患者左心室收缩功能尚存(射血分数≥40%)，这些患者同射血分数<40%的患者相似，可从奈必洛尔的治疗中获益。这些数据表明，所有心力衰竭患者不论左心室收缩功能尚存还是受损，均应接受β受体阻滞药的治疗。

舒张性心力衰竭患者使用β受体阻滞药治疗的目标是使静息时心率降至<65/min。β受体阻滞药起始剂量应低并逐步滴定至靶剂量，如果患者症状和运动耐量无改善，应考虑替代疗法。

(3)ACE 抑制药：ACE 抑制药可直接(通过改善舒张功能)或间接(逆转左心室肥厚)改善舒张性心力衰竭的症状。在培哚普利对老年慢性心力衰竭患者的作用研究(PEP-CHF)中证实，老年舒张性心力衰竭患者可使用 ACE 抑制药。PEP-CHF 研究入选 850 例≥70 岁(平均年龄 76 岁，女性占 55%)的老年心力衰竭但左心收缩功能尚存(射血分数≥40%)的患者，随机分为培哚普利 4mg，1/d 或安慰剂组，平均随访 2.1 年。两组在死亡和未预期的心衰住院方面无明显差异，但培哚普利组在最初随访时的 12 个月中，由心力衰竭导致的住院率明显降低 78%；同安慰剂组相比，接受培哚普利治疗 1 年的患者在纽约心功能分级和运动耐量方面有明显改善。在美国，目前培哚普利尚未应用于心力衰竭的治疗，有效治疗舒张性心力衰竭的 ACE 抑制药尚未明确。

(4)血管紧张素Ⅱ受体拮抗药：ARBs 同 ACE 抑制药相似，可使患者血压降低，有益于患者心脏舒张功能。在 CHARM-Preserved Trial 研究中，入选 3024 例心功能分级Ⅱ-Ⅳ级、心力衰竭伴射血分数>40%的患者，随机分为坎地沙坦组和安慰剂组，平均随访 36.6 个月。该研究中患者平均年龄 67 岁，≥75 岁患者占 27%，女性占 40%，两组之间的死亡率无明显差异，但坎地沙坦组患者心衰住院风险降低 16%，心力衰竭导致的住院降低 29%，该研究有关年龄的亚组分析未报道。坎地沙坦组多见低血压、高钾血症和肾功能恶化。综合 PEP-CHF 和 CHARM-Preserve 的研究结果说明，ACE 抑制药和 ARBs 可降低舒张性心衰患者的住院率和改善患者心力衰竭症状，但对死亡率改善较小或无影响。正在进行的 I-PRESERVE 研究是迄今为止规模最大的有关舒张性心力衰竭的研究，该研究将会提供更多关于 ARBs 治疗舒张性心力衰竭的证据。同时，ACE 抑制药和 ARBs 可改善患者生活质量和资源利用，预示这两类药物至少在有更为有效的治疗舒张性心力衰竭方法出现之前在舒张性心力衰竭的治疗中将发挥重要作用。

(5)醛固酮受体拮抗药：实验室研究显示，醛固酮受体拮抗药螺内酯或依普利酮可逆转实验动物模型的心肌肥厚和纤维化，可能对心室舒张功能有益。除此之外，这类药物可改善射血分数降低的心衰患者的死亡率和其他预后。基于这些原因，螺内酯对舒张性心衰预后影响的大规模前瞻性随机研究正在进行。

(6)钙拮抗药：钙拮抗药可降低细胞内 $Ca^{2+}$ 离子浓度，可能对舒张功能有益。维拉帕米可改

善肥厚性心肌病和心脏收缩功能正常患者的症状和运动耐力，另外20位老年心力衰竭伴射血分数约为45%的患者同安慰剂组相比，维拉帕米120mg，tid，可改善患者心力衰竭症状、运动耐力和心脏舒张功能指数，但是有些舒张性心力衰竭患者在使用维拉帕米后，心力衰竭症状明显恶化，并且因缺乏钙拮抗药治疗收缩性心力衰竭有益的证据，也难支持其对舒张性心力衰竭的治疗。现在正在进行钙拮抗药治疗舒张性心力衰竭的临床试验，因此目前钙拮抗药还不能够成为治疗舒张性心力衰竭的一线药物。

(7)硝酸盐类：硝酸盐除可缓解心肌缺血之外，还可扩张静脉从而降低肺毛细血管楔压，因此，硝酸盐可以作为利尿药的有益补充，缓解心力衰竭患者肺充血的症状，尤其是端坐呼吸。但硝酸盐可降低回心血量，由此导致左心室舒张期容量和心脏每搏量降低，但多数患者可耐受硝酸盐引起的血流动力变化。硝酸盐长期应用于舒张性心力衰竭的治疗价值尚未明确。

(8)地高辛：通常心力衰竭伴正常收缩功能的患者禁止使用地高辛，但地高辛同其他正性肌力药物相似，通过加速心脏舒张期开始时肌浆网摄取钙的速率而有益于心脏舒张功能。在最初的DIG试验中，入选988例心力衰竭伴射血分数>45%的患者，随机分为地高辛和安慰剂组作为一个辅助研究。在主体试验中，地高辛对死亡率无影响，但地高辛组的死亡复合终点或由心衰导致的住院患者降低18%，并且血清地高辛浓度范围在0.5～0.9ng/ml的患者全因死亡率有降低趋势，尽管这些指标在两组之间没有统计学差异，但至少可说明地高辛对一些收缩功能尚存的心衰患者可能有益。尽管如此，地高辛应用于舒张性心力衰竭的治疗仍有待进一步研究。

(9)总结：目前已经公布的有关ACE抑制药、ARBs和β受体阻滞药的研究显示，这些药物可降低心衰患者住院率和缓解舒张性心力衰竭患者严重的心衰症状，但没有一种药物可降低心衰患者的死亡率。目前治疗指南未推荐这些药物作为舒张性心力衰竭的标准治疗药物。舒张性心力衰竭的治疗包括积极治疗潜在的心脏疾病；小到中剂量的利尿药减轻充血和水肿的症状；合并使用ACE抑制药、ARBs或β受体阻滞药可改善症状，并可能减轻心力衰竭患者住院的风险。但如果患者对起始治疗无效，应考虑进行替代治疗，可选用硝酸盐类药物、地高辛、钙拮抗药或者联合使用药物。

5. *难治性心力衰竭* 难治性心力衰竭定义为对常规基础校正(如人工瓣膜置换术或血供重建)和对积极的非药物和药物治疗无效的心力衰竭，但在定义难治性心力衰竭之前，认真查找潜在的可治疗的病因至关重要。仔细检查患者治疗药物确保患者使用的是最佳的治疗药物，并且同家属认真讨论患者的饮食和患者用药习惯，确保患者的用药依从性，后者尤其重要，因为很多患者没有进行饮食控制或定期服药或两者并存而导致发生难治性心力衰竭。

很多情况下，难治性心衰是心脏疾病的终末阶段，此时即使是非常积极的治疗，其价值仍然值得怀疑，应针对心衰患者的具体情况进行合理的个体治疗(见第31章和第34章)。

表78-12列出难治性心力衰竭的治疗方案。对于收缩性心力衰竭可加大血管扩张药ACE抑制药的剂量(如卡托普利提高至400mg，1/d或依那普利80mg，1/d)。单独使用或与肼屈嗪/硝酸盐类药物或1种血管紧张素Ⅱ受体拮抗药联合使用可能会明显改善患者的心力衰竭症状，通常在门诊即可完成这些药物的调整，但必须进行剂量滴定和经常随访，避免药物发生不良反应。如果这些治疗措施对患者无效，可静脉给予硝酸甘油、硝普钠或奈西立肽(重组B型利尿钠肽，BNP)，心力衰竭患者的症状和血流动力情况可能得到明显改善。

如果患者存在持续的肺充血或外周水肿，可增加口服利尿药的剂量(如呋塞米200mg，bid或布美他尼10mg，1/d)单独或与美托拉宗合用，可能有效；或持续静脉滴注呋塞米5～40mg/h或布美他尼0.5～1mg/h促进利尿。

慢性心力衰竭患者静脉使用正性肌力药物存在一定争议，因为这些药物不能改善预后，并且使用这些药物会增加致命性心律失常的风险。虽然如此，大量临床经验证明有些门诊难治性心力衰竭患者静脉间断或持续给予多巴酚丁胺或米力农可显著改善心衰症状和提高患者的生活质量。

近来已经证实，双心室起搏可明显改善严重

心力衰竭伴左束支阻滞或 12 导联心电图显示严重室内传导阻滞患者的症状、提高生活质量和患者存活率，该治疗适用于心功能分级持续在Ⅲ或Ⅳ级有心力衰竭症状的患者。

如果上述治疗无效，患者存在明显的肾功能受损，可进行短期透析或血液干超滤以祛除多余体液和维持电解质平衡。如果短期透析治疗有效，可考虑长期透析。最后对于高度选择的患者，可进行试验性治疗或外科性治疗。

由收缩功能不全导致的难治性心力衰竭，治疗方案有限（表 78-12），可尝试强化利尿治疗，但随着肾前性氮质血症的发展，强效利尿的作用有限。最后，尽管初步研究结果显示有些舒张性心力衰竭可从永久性双腔起搏治疗中获益，但尚需进一步研究。

**表 78-12　难治性心力衰竭的治疗方案**

| 难治性心力衰竭的治疗方案 |
|---|
| 收缩性心力衰竭 |
| 强化血管扩张药治疗 |
| ・高剂量 ACE 抑制药 |
| ・综合治疗 |
| ・ACE 抑制药＋肼屈嗪/硝酸盐 |
| ・ACE 抑制药＋血管紧张素Ⅱ受体拮抗药 |
| ・静脉药物：硝酸甘油、硝普钠或奈西立肽 |
| 强化利尿治疗 |
| ・高剂量口服利尿药，尤其是联合用药 |
| ・持续静脉滴注给药 |
| 慢性或间歇给予正性肌力药物 |
| ・多巴酚丁胺 |
| ・米力农 |
| 起搏器治疗 |
| 透析 |
| ・短期或长期透析 |
| ・干超滤 |
| 研究中药物 |
| 择期手术 |
| ・心肌切除术 |
| ・心肌成形术 |
| ・心室辅助装置 |
| 舒张性心力衰竭 |
| 强化利尿治疗（见上文） |
| 正性肌力药物的试验性治疗 |
| 透析（见上文） |
| 房室顺序起搏器 |

## 八、预　后

心力衰竭患者预后不良，5 年存活率＜50％。老年心力衰竭患者预后更差，年龄＞80 岁心衰患者少于 20％能够存活 5 年（图 78-8）。通常男性患者预后较女性患者预后更差，收缩性心力衰竭预后较舒张性心力衰竭预后差，缺血性心脏病导致心力衰竭较非缺血性心脏病导致心力衰竭预后差。按照纽约心脏学会心功能分级或经 6min 步行试验确定患者存在严重心力衰竭症状或运动耐力严重下降的患者预后不佳。其他预示预后不良的指标包括血浆去甲肾上腺素、B 型利尿钠肽、肿瘤坏死因

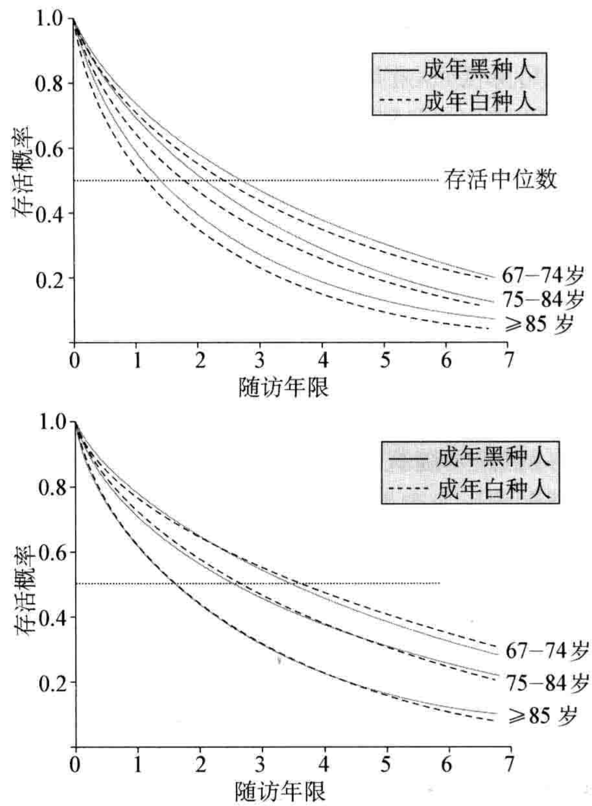



**图 78-8　按照年龄和人种分组的老年男性（上图）和老年女性（下图）心力衰竭患者第一次住院的存活概率（引自：**Adapted with permission from Croft JB, Giles WH, Pollard RA, et al. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. Arch Intern Med. 1999;159:505-510.）

子α、血管内皮素-1显著升高;低收缩压;低钠血症;肾功能不全;贫血;外周动脉性疾病;认知功能障碍;心率变异性降低;房颤或严重室性心律失常。慢性心力衰竭患者40%～50%死于渐进性心衰,40%死于心律失常,10%～20%死于其他原因(如心肌梗死或非心脏性病因)。

## 九、伦理和临终关怀

如前所述,心力衰竭患者预后很差,5年存活率甚至低于癌症的5年存活率;另外,一旦患者出现严重心衰症状(纽约心脏学会心功能分级Ⅲ或Ⅳ级),患者生活质量严重受损,可选择的治疗有限,并且即使患者心力衰竭相对较轻或者心衰处于代偿阶段,患者仍存在心脏骤停的风险,如果起始复苏成功,将出现与生命保障有关问题。

由于这些原因,当患者仍然能够理解和进行知情选择时,医生都具有义不容辞的责任与患者讨论患者希望得到的积极的治疗方法和临终关怀。除此之外,随着患者病程演变,患者的意见可能发生变化,因此医生对这些问题应定期进行重新探讨。

一个相关的问题是医生提供积极或研究性治疗方案不可能大幅度改变心力衰竭的自然病程和提高患者的生活质量,这个问题不仅在难治性心衰的治疗模式中可见,也可在气管内插管和主动脉内气囊反搏术中出现。在很多情况下,这些治疗可能不能改变患者的临床病程,但可能有助于缓解患者疼痛和终末期疾病。此外,医生的建议可能帮助稳定患者情绪和减缓疾病的进展,可能会给患者及其家庭一种希望,然而治疗失败后可能会加重患者和家属不得不面对的痛苦。因此,医生在提供积极的治疗方案前,应如实评价该治疗方法对患者身体和精神的潜在益处和随之带来的风险。

最后,在患者疾病终末时期,医生应与患者和其家庭讨论患者计划在哪里度过他或她生命的最后时间。许多患者希望在家人簇拥的情况下离开人世,应尽可能尊重患者的愿望。对于有些患者,临终关怀医院可能是一个合适的选择。对于其他人,医院可能是最期望的临终场所,但应尽可能提供给患者安全的私人病房进行探视。由于重症监护病房陈设简单,是患者最不期望死亡的场所,在任何时候都应避免。

## 十、预 防

由于老年心力衰竭患者预后不佳,制定和采取预防措施至关重要。已经证实,正确治疗高血压可使心衰发生率降低50%(表78-13),对于老年收缩性高血压,这种获益在>80岁老年人中更为明显(图78-9)。控制高脂血症可防止发生心肌梗死和其他缺血性事件,从而降低心力衰竭的发生。戒烟也可降低老年心肌梗死和卒中发生率,从而阻止心衰的形成。不幸的是,尽管有充分证据表明,可通过纠正危险因素预防心力衰竭,但目前预防措施不够充足,尤其是在80岁以上的老年人。

**表78-13 抗高血压治疗对心力衰竭的影响**

| 临床试验 | 老年心力衰竭患者 | | | 心力衰竭风险降低率(%) |
|---|---|---|---|---|
| | 年份 | 人数 | 年龄(岁) | |
| EWPHE | 1985 | 840 | >60 | 22 |
| Coope | 1986 | 884 | 60－79 | 32 |
| STOP-HTN | 1991 | 1627 | 70－84 | 51 |
| SHEP | 1991 | 4736 | ≥60 | 55 |
| STONE | 1996 | 1632 | 60－79 | 68 |
| Syst-Eur | 1997 | 4695 | ≥60 | 36 |
| Syst-China | 2000 | 2394 | ≥60 | 38 |

EWPHE. 欧洲老年高血压组;SHEP. 老年收缩期高血压组;STONE. 上海硝苯地平组;STOP-HTN. 瑞典老年高血压组;Syst-China. 中国收缩期高血压组;Syst-Eur. 欧洲收缩期高血压组

## 十一、总 结

老年人心力衰竭是极为普遍和重要的临床问题,因为随着年龄增长,心血管系统发生复杂变化,心血管和非心血管系统疾病发病率升高,广泛使用药物和其他治疗方法可对心血管生理产生不良反应。美国正在进入老龄社会,心力衰竭在保健实施系统中所占比例将日益增加,除此之外,大量由心力衰竭而影响生活质量和其他老年疾病的存在,迫切需要发展尤其是针对老年心衰的更为有效的预防和治疗学方法。

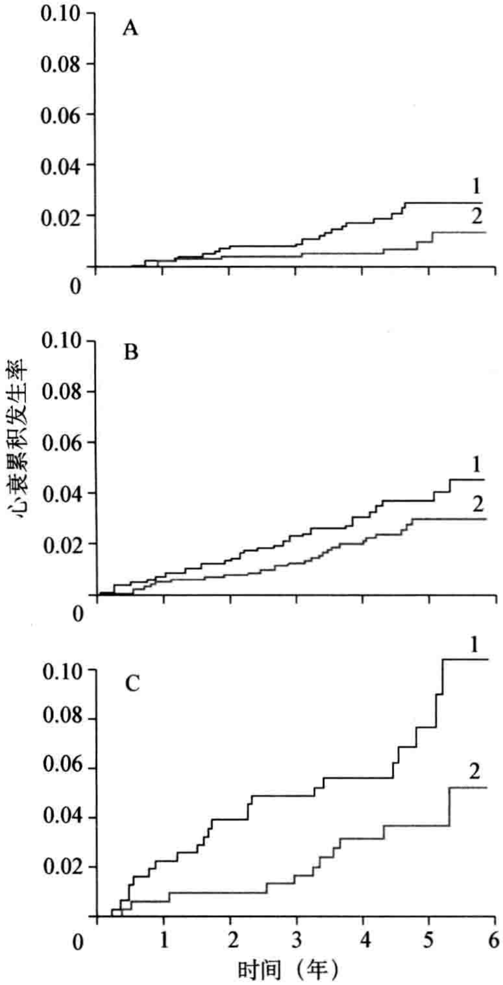



**图 78-9 抗高血压治疗对老年单纯收缩期高血压患者心力衰竭发生率的影响**

A. 60-69 岁；B. 70-79 岁；C. ≥80 岁（引自：Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with updated systolic hypertension. JAMA. 1997;278:212-216.）

## 参考文献


[1] Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary Digitalis Investigation Group trial. Circulation.2006;114:397-403.

[2] Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalizationin heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006; 27: 178-186.

[3] Austin J, Williams R, Ross, L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2005; 7: 411-417.

[4] Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP－CHF) study. Eur Heart J. 2006;27:2238-2245.

[5] Cohn JN, Tognoni G; for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin－receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667-1675.

[6] Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among

older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. Arch Intern Med. 1999;159:505-510.

[7] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure(SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215-225.

[8] Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long—term ACE—inhibitor therapy in patients with heart failure or left—ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet. 2000; 355: 1575-1581.

[9] Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1628-1637.

[10] Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin — converting — enzyme inhibitors: the CHARM — Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-776.

[11] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult-summary article. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1116-1143.

[12] Kitzman DW. Heart failure with normal systolic function. Clin Geriatr Med. 2000;16:489-511.

[13] Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:161-167.

[14] McAlister FA, Ghali WA, Gong Y, Fang J, Armstrong PW, Tu JV. Aspirin use and outcomes in a community-based cohort of 7352 patients discharged after first hospitalization for heart failure. Circulation.2006;113:2572-2578.

[15] McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM— Added trial. Lancet. 2003;362:767-771.

[16] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999; 353: 2001-2007.

[17] Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. J Am Coll Cardiol. 1996;27:1214-1218.

[18] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001; 344: 1651-1658.

[19] Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999;100:2312-2318.

[20] Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med.2000;160:777-784.

[21] Pfeffer MA, McMurray JJV, Rouleau EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003; 349: 1893-1906.

[22] Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJS. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. BMJ. 2004;328:189.

[23] Pitt B, Poole—Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITEII.Lancet.2000;355:1582-1587.

[24] Pitt B, Remme W, Zannard F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med.2003;348:1309-1321.

[25] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341:709-717.

[26] Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S; for the Digitalis Investigation Group. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to di-

goxin in patients with heart failure: The DIG Study. J Am Coll Cardiol. 2001;38:806-813.

[27] Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, YusufS. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2005;7:1133-1144.

[28] Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351:2049-2057.

[29] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preservedtrial. Lancet.2003;362:777-781.

# 第 79 章　心律失常

原著　Xiao-Ke Liu, Arshad Jahangir, Win-Kuang Shen
译者　祝世法



## 一、老年心脏电生理概述和心律失常评价

1. 老年人的电生理学和心律失常　在无明显心血管疾病的老年患者中，心肌细胞数量减少，残存的心肌细胞肥大。同时，随着年龄增长，纤维基质和传导系统中的弹性组织、胶原组织不断地增生。在窦房结周围，脂肪组织随着年龄的增长而积聚，从而导致窦房结部分或完全与其周围的心肌组织分离。随着年龄的增长，起搏细胞逐步减少，以致到 75 岁时，仅剩下不到 10%有功能的起搏细胞；包括主动脉环二尖瓣环、中心纤维体、房室隔顶部在内的心脏骨架也随着老龄老化而不断地钙化。由于与上述组织结构近似，房室结、希-浦束支、左右束支亦随着衰老而受到影响。动作电位持续时间的延长以及自律性的衰减也是衰老过程中的表现。总而言之，上述这些方面增加与年龄相关的心脏变时性和传导性的功能不全倾向，以及为房性和室性心律失常的发生提供电生理基础。

来自巴尔的摩衰老纵向调查研究的结果提示，在健康的老年人和健康的年轻人中，仰卧位时的基础心率无显著差别。老年男性与女性均对直立性体位改变出现轻微的心率下降。随着年龄的增长与自我调节功能的反应性变化，呼吸时心率变异性减少，自我调节功能下降。随衰老而出现的 P-R 间期轻微延长很可能是由于房室结传导延迟。

动态监护提示房性期前收缩的患病率随年龄增长而增加，在健康志愿者及无症状的老年性受试者，尤其是 80 岁以上的老年人当中超过 80%。这些心律失常并未提示不良的预后。心房颤动、快-慢综合征是老年人常见的心律失常。

室性心律失常也随着年龄的增长而增多。纵向研究结果表明，动态监护提示无症状的老年受试者中室性心律失常的患病率高达 60%～90%。在那些人中出现如二联律和三联律的复杂室性心律失常发生率高达 10%。在 90 岁以上的受试者中，运动试验诱发室性心律失常的发生率高达 60%。这些心律失常的预后意义主要依赖于是否存在有潜在的心血管疾病。在心血管疾病患者中，频发的室性异位心律可能严重影响生活质量，也可能恶化心肌功能并诱发心功能衰竭，并且可能是有症状的、持续性的室性心律失常以及心脏骤停的预兆。相反，在没有心血管疾病的患者中，静息出现或运动诱发室性心律失常的预后意义有限。分析结果提示，在选择性的老年性受试者中，心率变异性的下降与心脏性猝死和非心脏性猝死的发生相关。

2. 临床检查　一些临床检查手段可用来判别患者心律失常的风险与预后，从而降低猝死的风险与死亡率。这些工具包括非侵入性检查，如标准 12 导联体表心电图、心电图运动负荷试验或评估左心室收缩功能障碍严重程度的影像学检查、平均信号心电图的晚电位、能反映室性心律失常严重性的动态心电监测(包括动态心电图，体外或置入性心电监护)、Q-T 间期复极不稳定的检测、Q-T 离散度与 T 波电交替、心率变异性或压力反射敏感性的自我调节能力检测，或者是通过电刺激能诱导出持续性室性心律失常发生的侵入性检查。然而，这些能对老年患者进行危险分层的检查手段并没有得到充分的评价。

12 导联体表心电图可以帮助诊断潜在的结

构性疾病，例如传导系统的传导阻滞、束支传导阻滞、心室肥厚、新近发生的心肌梗死以及原发性离子通道性疾病，比如长 Q-T 综合征、短 Q-T 综合征、Brugada 综合征或者致心律失常性右心室心肌病。老年病人中，如果 QRS 宽度＞120 毫秒并伴随着严重心功能衰竭或者 QTc 间期延长，则预示心脏性猝死的风险较大。折返性室性心律失常的电生理基础是缺乏慢传导区域，在信号平均心电图上表现为晚电位，因此信号平均心电图上未检测到晚电位，这在排除宽 QRS 心动过速作为老年冠状动脉疾病患者发生不明原因昏厥的病因时具有较高的阴性预测价值。

对于年轻患者和老年患者来说，动态心电图的适应证是相似的。持续性的心电图记录仪如动态心电图可用于鉴别频繁发生的可疑心律失常事件（如 48h 内超过一次或门诊患者活动后反复发生）、精确检测异位心律失常的数量、评估心房颤动动患者心室率控制或者检测无症状非持续的室性心动过速等方面。较少发生的心律失常（比如一个月发生一次以上但不是每天都发生）则可以用事件记录器来跟踪。伴有晕厥或伴有短暂症状的病人则需要使用事件前循环心电记录仪。如果事件发生更少或者病人没有能力启用事件记录器，那么一个既可自动记录又可由患者活动触发记录的置入性循环记录仪例如 the reveal device，在判别症状与心律失常相关性方面非常有用。在已知或疑似冠心病患者中，或在因缺血或儿茶酚胺触发、运动诱发心律失常的患者中，带有或不带有超声心动图或放射性核素显影的运动心电图提供了重要的诊断及预测信息。采用超声心动图等影像技术评估左心室收缩功能以及其他如室间隔厚度、室壁厚度、瓣膜及先天性心脏病等结构和功能，是对有心脏性猝死风险的室性心律失常患者进行危险分层所必需的。

大多数情况下，老年患者和年轻患者侵入性电生理检查的指征是相同的（表 79-1），并且都随着心脏疾病的类型和严重程度而变化。对患有缺血性心脏病和左心功能不全或晕厥的老年患者来说，侵入性电生理检查对于心律失常评估和心脏性猝死危险分层是很有用的；然而，对于非缺血性心肌病或遗传性心律失常（比如长 Q-T 或短 Q-T 综合征）来说，它们就不那么重要了。表 79-1 来自于 1995 年版 AHA/ACC 指南，迄今为止，关于心内电生理检查的适应证并没有更新。通过近年来可得到的多中心试验研究资料，一些推荐建议作了修改，例如在本章节的后面会讨论到的——对于许多缺血性或非缺血性心肌病患者或有资料证明院外发生过心脏骤停的患者，在推荐使用置入性装置前进行心内电生理检查已不再认为是必需的。这一章节对老年患者进行侵入性电生理检查的选择标准进行了简要概述，对程序性的风险也作了一些讨论。

**表 79-1　根据 1995 年 AHA/ACC 指南的侵入性电生理检查适应证**

| 临床情况或适应证 | Ⅰ类 | Ⅱ类 | Ⅲ类 |
|---|---|---|---|
| 反复晕厥 | 经适当评估后仍无法解释的反复晕厥患者 | 无结构性心脏病和倾斜试验阴性的反复原因不明的晕厥患者 | 有明确病因的晕厥患者，但其治疗不需要生理研究指导 |
| 窦房结功能障碍 | 建立症状和心律失常之间的联系 | 已证明窦房结功能障碍，而怀疑存在其他心律失常的患者 | 症状与心律失常的联系已建立或无症状的患者 |
| 房室传导阻滞 | 被怀疑有房室传导阻滞的有症状患者 | 认知其传导阻滞部位将指导其治疗的患者 | 联系早已建立，或无症状，或仅在睡眠中有间歇 |
| 室内传导延缓 | 原因未明的有症状患者 | 计划药物治疗的无症状患者 | 联系早已建立的症状患者或无症状患者 |
| 窄 QRS 综合征心动过速（QRS＜120ms） | 经常发生或无法忍受的心动过速 | 不能忍受抗心律失常药或房室结传导阻滞药 | 偶然发作心动过速的患者或融消术不适合的患者 |

（续 表）

| 临床情况或适应证 | Ⅰ类 | Ⅱ类 | Ⅲ类 |
| --- | --- | --- | --- |
| 宽QRS综合征心动过速 | 机制未明或为了帮助指导合适的处理 | 无 | 从心电图就可明确其机制的患者或对其机制的认识不必要求的患者 |
| 院外心搏停止 | 没有明显可逆原因的心搏停止的幸存者 | 心搏停止由可证明的心动过缓引起者或EPS的结果无法诊断或模棱两可的患者 | AMI 48小时内的心搏停止或心搏停止有明确原因的患者 |
| 置入性复律器-去纤维器的筛选患者的危险分层 | 心肌梗死，左心功能受损和不能承受的心动过速患者的一级预防；或院外心搏停止 | 晕厥和结构性心脏病的患者 | 不用置入性复律器-去纤维器的患者 |
| 导管消融术的适应证 | 首先考虑消融术的由AVRT引起的有症状的室上性心律失常患者<br>有症状的房性快速型心律失常患者，如典型的房颤可由导管消融解决<br>可由导管消融解决的多种类型的室性心动过速患者 | 有心动过速底物的患者，其底物不同于临床上可疑的<br>房性快速型心律失常患者，其导管消融术可能成功者<br>心肌坏死瘢痕周围折返引起的室性心动过速患者 | 宁愿保守治疗的可忍受的阵发性室上性心动过速患者<br>能忍受的房性快速型心律失常或导管消融术不首选的患者<br>能很好忍受的室性心律失常患者或有复合的室性心动过速形态学结果的患者 |

AMI. 急性心肌梗死；AV. 房室；AVRT. 房室折返性心动过速；ECG. 心电图；EPS. 电生理学研究；LV. 左心室；MI. 心肌梗死；PAVT. 阵发性室上性心动过速；VT. 室性心动过速

Ⅰ类：指那些已证实和(或)一致公认有益，有用和有效的操作或治疗，推荐使用。

Ⅱ类：指那些有用/有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗。

Ⅲ类：指那些已证实和(或)一致公认无用和(或)无效，并对一些病例可能有害的操作或治疗，不推荐使用。

来自 Brady PA，Shen WK. When is intracardiac electrophysiologic evaluation indicated in the older or very elderly patients. Complications rates and data. Clin Geriatr Med. 2002，18：339-360. By Permission of Elsevier Science.

心内电生理检查的适应证大体上可分为诊断目的和治疗目的两类。对于任何患者，尤其是老年人，侵入性检查比如电生理检查的使用，无论出于诊断目的还是治疗目的，都应该由其临床表现或者特殊的研究目的来决定。因此在进行电生理检查之前，必须强调两个主要的问题。第一，从既往病史和无创性检查中获得的信息能否充分地解释临床表现？或用侵入性电生理检查确保诊断准确是否有必要？第二，是否侵入性电生理检查的结果有助于指导治疗？或导管消融术被认为是一种治疗选择？更重要的是，是否进行心内电生理检查的决定仍然是临床判断，后者是基于既往病史及体检发现、症状源自心脏因素的可能以及电生理检查能否在实质上改善病人护理和治疗效果的可能。

一般来说，老年人和年轻人发生并发症也大致是相似的。包括操作过程中发生的并发症，例如血管损伤、气胸或者心肌穿孔导致的心包积液与填塞；加重原先存在的其他疾病病情（例如慢性阻塞性肺病和慢性心力衰竭）。这些疾病病情的恶化大多是由于操作时间过长引起的，例如复杂的消融术；而很少发生在诊断性电生理检查或简单射频消融术中。老年患者采用侵入性心内电生理检查时其发病率和死亡率会更高，这一点已成为共识。虽然现有的资料没有支持高龄患者有相似的并发症发生率，但我们必须认识到在这些观察研究中不可避免地存在着患者的选择偏倚。因此，侵入性电生理检查的潜在风险与获益根据患

者具体情况来衡量，而不仅仅是年龄。

## 二、老年患者的缓慢性心律失常与心脏起搏器治疗

窦房结和房室传导系统随着衰老不断纤维化而导致心动过缓，疾病和药物可能将进一步使之恶化，最后只能依靠置入的永久性人工心脏起搏器。在美国，几乎超过80%的起搏器使用者为超过65岁的老年人，而且其平均年龄为75岁。随着人口老龄化，预计需要安装永久性人工心脏起搏器的老年人数量及与之相关的花费将日益增长。

1. *适应证*　目前关于永久性人工心脏起搏器的指南不断由美国心脏病学会、美国心脏协会和北美起搏及电生理学会（现在的心律学会）进行更新。这一节是关于当前老年人使用置入永久性人工心脏起搏器的适应证及最近关于起搏器选择的临床试验结果概要。

（1）获得性高度房室传导阻滞：有症状的三度房室传导阻滞和高度二度Ⅱ型传导阻滞是证据级别Ⅰ类的永久性人工起心脏搏器的适应证。神经肌肉病合并三度房室阻滞的患者，无论是否表现有临床症状，推荐采用起搏治疗，因为这些患者房室传导减慢的恶化过程是不可预见的。

（2）束支传导阻滞：有症状（晕厥和晕厥先兆）的传导系统疾病患者，其心电图表现为双支或三支阻滞，又无法合理解释其症状，这些患者也将进行电生理学研究和（或）永久性起搏器置入。HV间期延长超过80ms的可能是高度房室传导阻滞的一个指标，一些临床医生推荐预防性置入永久性人工心脏起搏器。其他专家认为HV延长是潜在心脏疾病和猝死危险增加的一个信号，不建议采用起搏器治疗除非患者表现有症状。根据现有指南，无晕厥或晕厥先兆，HV间期在100ms以上，或（和）电生理检查期间证实为非生理性的希氏束下方阻滞，是起搏器置入Ⅱa类适应证。

（3）窦房结功能不全：如果患者出现有与窦房结功能不全（窦性停搏、持续性心动过缓或变时功能不全）相关的心动过缓症状（昏厥、晕厥前症状、呼吸困难、不能耐受运动），那么起搏器治疗是其指征。在老年患者中，窦房结功能不全常伴随着房性快速性心律失常，包括心房颤动。因为窦房结功能障碍经常伴有心房颤动，所以VVI和VVIR起搏模式曾一度认为是首选的起搏模式。最近的研究表明，窦房结功能障碍患者采用心房起搏治疗对防止心房颤动的进展有益。最近的起搏器技术可以将阵发性心房颤动患者的DDD起搏模式转换为VVI或DDI模式，这样可以避免阵发性的心房颤动时心室跟踪快速的心房率。基于上述考虑，老年患者中使用双腔起搏器日益增加。一些临床医师提倡使用AAI或AAIR起搏作为最好的起搏模式，因为这些模式提供生理性心室搏动，并且在技术上也要简单些。然而这一模式在临床实践中并未广泛采用，因为长期随访老年窦房结功能不全患者的研究报告提示，高达10%老年窦房结功能不全患者的房室传导阻滞会进展加重。尽管在房室阻滞保持了房室同步性以及房性心动过速时经模式转换可以减少或消除心室不适当地跟踪快速心房跳动，以上两点理论上支持了在窦房结功能障碍患者中应使用双腔起搏模式，但是最近的研究更加关注过多右心室心尖起搏是否会增加心力衰竭发生率和因心力衰竭导致的住院率。对于房室传导正常的（双腔起搏）患者进行程序调控，如“房室传导延迟作用”或“心室起搏管理”等措施，使心脏起搏减少，临床是否获益，目前正在研究中。

2. *起搏治疗*

心室（VVI）起搏和生理性（AAI或DDD）起搏的前瞻性研究：1998年，老年患者起搏选择试验（PASE）结果公布。该随机对照试验在30个月内对407位超过65岁的患者使用的心室起搏和双腔起搏模式进行了随机比较。无房室传导阻滞的窦房结功能不全患者在采用双室起搏后，生活质量和心功能都得到了一定的提高。1/4使用VVI模式的患者因出现起搏器综合征而转换到双腔起搏模式。同期，Mattioli等发布了包括210名患者的随机对照试验，结果表明心室起搏的患者在心房颤动及卒中方面有更高的发病率。

上述试验用来评估起搏器模式对死亡率影响的样本量太小，目前三个有关死亡率的大型试验现在已经完成（表79-2）。加拿大生理性起搏临床试验（CTOPP）登记入选2568名没有慢性心房颤动且已满18周岁的患者，他们选择置入永久性起搏器来纠正心动过缓症状。这些患者被随机分

组使用心室起搏模式(VVIR)或生理性模式(AAIR或DDDR)。随访四年,两组在主要临床终点(心血管死亡或卒中联合终点)方面无显著差别。此外,在全因死亡率、卒中或动脉血栓栓塞、因心力衰竭需住院治疗的发生率以及6分钟步行试验结果等方面,两组间均无显著性差异。生理性的起搏对减少新发心房颤动有一定好处,但却有更多的围术期并发症,比如在患者接受生理性起搏器置入后会发生电极移位或者心房起搏、感知不良。

在模式选择临床试验(MOST)中,入选了2010位窦房结功能障碍患者并随机分成单腔起搏模式组或双腔起搏模式组。平均随访2.7年后,两组患者在主要终点事件(死亡或者卒中)方面均无差异。然而,在安装双腔起搏器组,进展为慢性心房颤动或心力衰竭者更少,患者的生活质量也较高。

在前瞻性的英国起搏与心血管事件临床试验(UK-PACE)中,登记入选了2021名、超过70岁、患有房室阻滞的患者中,VVI起搏组与DDD起搏组这两组间的发病率和死亡率都相似,在心房颤动的发生率方面也没有什么差别。

表 79-2 老年患者起搏模式选择的随机对照试验

| 实验,* 报告年份 | 入选人数 | 平均年龄(岁) | 入选人群 | 随访时间(年) | 起搏模式 | 心室起搏 VS 心房起搏或双腔起搏 相对风险 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 死亡率 | CHF | 住院 HF | AF | TE | QOL |
| PASE,1998 | 407 | 76 | SNDorAVB | 2.5 | VVIRvsDDDR | NS | NS | NS | ↑ | NS | NS↑,↓ in SND |
| CTOPP,2000 | 2568 | 73 | SNDorAVB | 3 | VVIRvsDDDRorAAIR | NS[†] | NS | NS | ↑ | NS[†] | 未指出 |
| MOST,2002 | 2010 | 74 | SND | 2.7 | VVIRvsDDDR | NS[†] | ↑ | NS | ↑ | NS[†] | ↓ |
| UK-PASE,2003 | 2021 | 80 | AVB | 4.6 | VVI/VVIRvsDDD/DDDR | NS[†] | NS | | NS | ↑[‡] | 未指出 |

AF. 心房颤动;AVB. 房室传导阻滞;CHF. 充血性心力衰竭;HF. 心力衰竭;NS. 无显著性差异;QOL. 生活质量;SND. 窦房结功能障碍;TE. 血栓栓塞症;↑. 增高;↓. 下降。

* CTOPP, Canadian Trial of Physiologic Pacing; MOST, Mode Selection Trial; PASE, Pacemaker Selection in the Elderly; UK-PACE, U. K. Pacing and Cardiovascular Events.

[†] 指定终点

[‡] 无显著意义倾向,VVI vs DDD.

以上数据来自 Le Jacq Communications, Inc. 授权的 Vliestra

这些评价起搏模式对长期临床结果影响的前瞻性随机试验结果详见表79-2。这三个在不同的国家进行(英国、美国和加拿大)的大型临床试验入选超过6500名患者,结果表明,与单腔起搏模式相比,双腔起搏模式并未在预防卒中或者提高生存率方面有任何的获益。但是,在其中的两个试验研究中,双腔起搏模式的患者慢性心房颤动的发生率与进展程度较单腔起搏模式的患者有轻微下降。另外,在窦房结功能不全行双腔起搏模式治疗的患者中,可能由于预防起搏器综合征的发生,心力衰竭的症状略有所减轻,生活质量也更高。

## 三、老年人的晕厥

1. 颈动脉窦过敏综合征 颈动脉窦过敏综合征(按摩颈动脉窦时出现心脏停搏≥3s或者收缩血压下降≥50mmHg)虽然在普通人群中的流行病学发病率不清楚,但颈动脉窦过敏综合征以老年病人为多。在复发性晕厥的老年患者中,颈动脉窦过敏综合征的发生率达35%。患有颈动脉窦综合征(颈动脉窦过敏综合征伴有晕厥症状)的患者有永久起搏器置入指征。随机观察研究显示,颈动脉窦过敏综合征的患者置入永久心脏起搏器后再发晕厥的症状显著减少。虽然缺乏随机试验,但对于这些病人来说,双腔起搏器置入仍是最好的选择。最新的一些计算技术得到了应用,例如"频率骤降反应"或"突发心动过缓反应"等,当检测到心动过缓时通过这些技术可以迅速提高起搏心率。然而,与传统起搏器相比,带有最新计算技术的起搏器对颈动脉窦过敏综合征的患者是

否具有临床实用性尚无定论。

2. 神经心脏性（“血管迷走性”）晕厥 血管迷走性晕厥在年轻病人更为常见，但对不明原因的老年晕厥患者来说也应予以考虑。其触发机制非常复杂，并且在年轻患者和老年患者中各有不同，根据输出神经的反应，一般可分为心脏抑制性（心脏停搏≥3s或心率＜40/min持续超过10s）、血管抑制性（收缩血压下降≥50mmHg不伴随症状或血压下降30～50mmHg，伴随晕厥或晕厥先兆，同时心率下降不超过10%）或混合性（心率下降但心室率不低于40/min且持续时间超过10秒，无心脏停搏＞3s，通常在心率下降前有血压的下降）。显然，血管迷走性晕厥经常存在有血管抑制因素，因此，起搏治疗不一定能消除或明显减轻血管抑制介导的临床症状。

在近期三个随机非盲试验（血管迷走性的起搏研究、血管迷走性国际研究及晕厥诊断和治疗）比较了起搏治疗与常规疗法（非手术治疗或药物），起搏治疗后复发性症状明显减少。因此，对“症状显著及证明有与自发性心动过缓相关的复发性心脏神经晕厥或直立倾斜试验诱发”的患者置入起搏器是一个ⅡA级别的指征。然而，在2002年的这些指南发布之后，进行了一个病人和调查人员双盲的研究——血管迷走性的起搏研究Ⅱ，结果未能证实血管迷走性晕厥患者置入起搏器后能够获益。

一般而言，起搏和药物治疗血管迷走性晕厥的结果反映了人群的异质性、复杂潜在机制和心脏神经源性发射的散发特性。在现有证据的基础上，我们认为发生复发性晕厥并伴有明确的血管迷走神经反应性心动过缓的老年病人置入起搏器是一个Ⅱ级指征。目前的资料还不足以确定带有频率骤降反应或突发心动过缓反应功能的起搏器能否提供额外的获益。

3. 老年人不明原因的晕厥 晕厥是老年人跌倒、外伤以及入院治疗的常见原因。老年性生理变化常伴有病理机制，以致脑灌注减少，导致晕厥。老年人群中平均每人患有3.5种慢性疾病，这些疾病也容易发生晕厥。此外，老年患者服用药物数量也是普通人的三倍，这进一步增加发生晕厥的可能性。许多与老化相关的自主神经与体液的改变也使老年患者易发生晕厥。体位改变时的心率反应性降低和压力感受器敏感度减弱使得老年患者对直立体位时的适应能力降低。血浆醛固酮浓度减少，伴随发生的口渴反射受损，使得老年患者处于低血容量的风险之中。这些老龄化改变加上并存的疾病，使得老年患者晕厥的病因更加复杂。因此，病因复杂的晕厥是不良临床预后的一个独立预测因子。

老年和年轻患者晕厥的诊断方法相似，首先详细询问病史与体格检查，并且要认识到老年患者中发生晕厥的病因多为心脏原因。心源性晕厥的相关危险因素包括既往的冠状动脉疾病、新近发生的心肌梗死、慢性心力衰竭、突然发作的症状（没有前驱症状）、平卧位时发病、高龄、异常的心血管体格检查（主动脉瓣狭窄杂音和S3奔马律）、异常心电图（Q波，束支传导阻滞，窦性心动过缓）、异常超声心动图（结构异常或射血分数下降）。对于老年性晕厥患者颈动脉窦按摩是一项常规检查，除非患者有颈动脉血管杂音或者有卒中病史。对于晕厥原因不明并伴有心源性高危因素的老年患者，电生理检查应予以考虑。对于心脏神经晕厥的低危患者，非侵入性心电监护或直立-倾斜试验是适当的。不明原因的复发性晕厥，尤其是患有器质性心脏病的老年患者应考虑使用置入性循环记录仪。一旦晕厥的病因查明，老年患者和年轻患者的治疗相似。

尽管评估晕厥的诊断技术在不断进步，但仍然有大约20%的晕厥患者的病因不能明确；其中多数为有多种病因倾向的老年患者。对于复发性晕厥的老年患者，如果经过颈窦按摩、直立-倾斜试验和电生理检查均不能确诊，当前的指南并不推荐“经验性”心脏起起搏治疗。在这种情况下，置入性循环记录仪可能有助于诊断。来自原因不明晕厥的置入性循环记录仪检查资料研究表明，在伴有复发性症状的患者随访中，心动过缓相关事件的发生率较高。

## 四、老年性快速性心律失常和埋藏式心律转复除颤器治疗

1. 心房颤动 在美国，大约有230万人口患有心房颤动，并且在初诊为心律失常而住院的患者中，心房颤动是最常见心律失常。心房颤动患者的平均年龄为75岁，其中84%以上大于65

岁。来自北美、英国和冰岛慢性房颤研究的汇总数据表明，普通人群慢性心房颤动的患病率为0.5%～1%。在两个独立研究中，入选患者年龄严格限制在60岁以上，随访5～15年后结果显示，慢性心房颤动的发病率为5%～9%。在美国，因心房颤动的住院患者已较过去15年增加了2～3倍，到2050年，心房颤动的人口预计增加3倍。这些心房颤动的“流行病学”原因与人口老龄化密切相关。

心房颤动对患者的发病率和死亡率有重大影响。心房颤动是卒中的独立危险因素，每年估计有75 000例脑血管意外是由心房颤动引起。心房颤动也使患者全因死亡率上升2倍以上。尽管心房颤动经常与其他疾病共存，尤其是心血管病和肺部疾病，调整这些因素以及其他因素后，房颤患者的死亡率仍然较高(可参考一篇关于心房颤动的综述：ACC/AHA/ESC心房颤动患者的管理指南；http：// www.cardiosource.com/guidelines/guidelines/atrial_fib/pdfs/AF final.pdf.)。

(1)心房颤动患者的卒中预防：资料支持对于初发卒中或再次卒中的患者进行抗凝治疗比任何其他药物干预更重要。非瓣膜性、慢性或阵发性的老年心房颤动患者不进行抗凝治疗，每年卒中的发病率大约5%，而窦性心律的对照组卒中的年发生率仅为1%。心房颤动患者卒中的危险因素包括新近发生的脑血管意外、高血压病史、糖尿病病史、心力衰竭和高龄。超声心动图方面的风险因素包括左心房内径增大和左心室收缩功能下降。

卒中一级预防的荟萃分析资料表明，合并一个或多个危险因素的患者卒中的年发生率为4%～12%，经过华法林治疗后可降低60%～70%(即下降到1.2%～4%)。75岁以上的老年患者尤其是老年女性，华法林治疗预防卒中的获益与严重出血并发症的不良反应相互抵消。在房颤患者卒中预防研究Ⅱ(SPAF)中，75岁以下房颤患者的缺血性与出血性卒中发生率约2%，而在75岁以上患者中的发生率为5%。从这些资料看，现行的指南建议：对于75岁以上老年房颤患者特别是老年女性，国际标准化比率(INR)维持在接近2.0。

对于合并卒中高危因素的老年患者，阿司匹林预防血栓栓塞事件的效果不如华法林，尤其在合并有卒中危险因素的老年患者，但阿司匹林引起出血并发症的风险也较低，包括出血性卒中。在心房颤动患者的阿司匹林和抗凝剂研究中，阿司匹林每日75mg预防卒中的效果并不优于安慰剂。然而，在房颤患者卒中预防研究(SPAF)中，每日325mg阿司匹林能明显减少卒中的风险，但入选患者的平均年龄小于心房颤动阿司匹林和抗凝剂研究组(平均年龄67岁和75岁)。在房颤患者卒中预防研究Ⅱ(SPAF Ⅱ)中，阿司匹林与华法林直接进行对比，在60－75岁和75岁以上这两个年龄组中，华法林组与阿司匹林组相比均没有表现出明显优势。在该研究中，两组年龄为60－75岁的患者卒中的事件发生率都非常低；而在75岁以上患者中，降低卒中发生的获益与华法林所致较高的颅内出血的并发症相抵消。相反，在房颤患者卒中预防研究Ⅲ(SPAF Ⅲ)中，入选的是新近发病、除心房颤动外至少还有一个卒中风险因素的患者，研究表明INR维持在2～3的华法林组比阿司匹林325mg/d与小剂量华法林0.5～3.0mg/d、INR维持在1.2～1.5的联合组有明确的优势。同样，关于卒中的二级预防，欧洲心房颤动试验证明，与阿司匹林相比，华法林组事件的发生率低40%。

抗血小板新药如氯吡格雷以及抗凝血新药如希美加群，在老年心房颤动患者中防止血栓栓塞事件的作用已被证明。最近，一项随机对照试验“氯吡格雷联合厄贝沙坦预防心房颤动的血管事件临床试验(ACTIVE-W)：氯吡格雷加阿司匹林与口服抗凝药比较”提前终止，因为华法林在卒中高危的心房颤动患者(主要为老年人)中预防血管事件优于阿司匹林联合氯吡格雷。在房颤患者中使用口服凝血酶抑制药预防卒中试验Ⅲ和Ⅴ中，口服凝血酶抑制药希美加群在预防心房颤动患者的卒中方面并不亚于华法林，包括出血在内的主要不良反应，发生率较华法林少。服用希美加群后出现肝酶迅速升高的发生率约为6%，希美加群没有获得临床应用的批准主要是由于其肝毒性。其他口服直接凝血酶抑制药目前正在研发和临床试验当中。

当前，心房颤动患者卒中预防的建议摘要见表79-3。更详细的讨论与卒中危险评估模式如

CHADS2评分系统，在2006年AHA/ACC心房颤动的管理指南中有详细的描述。对于老年患者，决定使用华法林抗凝治疗之前必须要权衡颅内出血与跌倒导致的外伤出血所带来的风险增加。经常评估抗凝药物水平，监管华法林的剂量，是(安全使用华法林的)有力保证。

**表 79-3 基于危险因素的房颤抗血栓治疗策略**

| 患者特征 | 抗栓治疗 | 推荐级别 |
|---|---|---|
| 年龄<60岁，不伴有心脏病(孤立性房颤) | 阿司匹林(81～325mg/d)或不治疗 | Ⅰ |
| 年龄<60岁，伴有心脏病但无危险因素⁺ | 阿司匹林(81～325mg/d) | Ⅰ |
| 年龄60－74岁，无危险因素⁺ | 阿司匹林(81～325mg/d) | Ⅰ |
| 年龄60－74岁，伴DM或CAD | 口服抗凝药(INR，2.0～3.0) | Ⅰ |
| 年龄≥75岁，女性 | 口服抗凝药(INR，2.0～3.0) | Ⅰ |
| 年龄≥75岁，男性，无其他危险因素 | 口服抗凝药(INR，≈2.0)或阿司匹林(81～325mg/d) | Ⅰ |
| 年龄≥65岁，心力衰竭 | 口服抗凝药(INR，2.0～3.0) | Ⅰ |
| LVEF<35%或短轴缩短率<25%，伴高血压 | 口服抗凝药(INR，2.0～3.0) | Ⅰ |
| 风湿性心脏病(二尖瓣狭窄) | 口服抗凝药(INR，2.0～3.0) | Ⅰ |
| 人工心脏瓣膜既往血栓史 | 口服抗凝药(INR，2.0～3.0或更高) | Ⅰ |
| TEE显示持续性心房血栓 | 口服抗凝药(INR，2.0～3.0或更高) | Ⅱa |

AF. 心房颤动；CAD. 冠心病；DM. 糖尿病；INR. 国际标准化比值；LVEF. 左心室射血分数；TEE. 经食管心脏超声

⁺血栓栓塞的危险因素包括心衰，左心室射血分数小于35%和高血压病史

From Fuster V, Ryd'en LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006; 114: e257-e354. By permission of the American College of Cardiology, the American Heart Association, Inc, and the European Society of Cardiology.

心房颤动小于48h，进行紧急心电复律的患者发生血栓栓塞的危险低(0.8%)。超过48h或病程未明确的心房颤动患者，在心脏复律(电复律或药物复律)前推荐服用华法林治疗4周。近期资料表明，经食管超声心动图是排除心房血栓的一项有效检查方法，并能使病程未明的心房颤动患者更早地行心脏复律治疗。然后，心脏复律后必须持续抗凝治疗至少4周，因为机械性心房顿抑增加心房血栓形成的风险。

(2)房颤的药物治疗：

①心率控制：尽管对于心房颤动合并血流动力学不稳定、持续性心绞痛、危重的主动脉狭窄的患者行紧急心电复律是必需的，但大多数急性期症状可以通过迅速降低心室率而得到控制。洋地黄糖苷通过增加迷走神经张力和增加房室结阻滞而降低心房颤动患者的心室率。然而，无论急性或慢性情况，地高辛在控制心室率上均不如β肾上腺能受体阻滞药或钙通道阻滞药(如地尔硫䓬或维拉帕米)，尤其是在运动或副交感神经抑制时。同样也没有资料支持地高辛能进行药物心脏复律或用来维持窦性心律；事实上，地高辛理论上可以通过缩短心房不应期和增加心房自律性，促使房颤发生。

β受体阻滞药和钙通道阻滞药通过减慢房室结的传导减低房颤的心室率。这两种药物的选择主要根据临床情况，例如，β受体阻滞药对急性冠脉缺血导致的阵发性房颤患者的心室率控制更适用，而钙通道阻滞药更适用于哮喘患者。可乐定是一种中枢性$\alpha_2$受体激动药，通过减低中枢神经系统的交感输出从而减低心室率。在老年患者中，由于合并疾病以及容易发生药物不良反应，心率控制很难达到最优化。使用控制心率药物时，窦房结功能不全、房室传导延缓和心室功能不全等临床情况可导致严重的缓慢性心律失常或者使心衰加重恶化。此外，单独的心率控制在一些例如肥厚性心肌病的患者中不足以减轻症状，因此

在这些患者中恢复窦性节律可能有益。

②节律控制。在急性情况下,可以通过药物或非药物心脏转律来达到节律控制。静脉或口服抗心律失常药物对房颤复律的有效性变化很大,有效率为30%~70%。患者年龄、心律失常的病程、房扑的出现、左心室功能以及左房大小对复律效果影响也很大。伊布利特是一种Ⅲ类抗心律失常药,对房扑的节律恢复优于房颤。另一种Ⅲ类药物多非利特,在左心室功能不全患者中可作为口服预防药物且安全性好。单剂口服普罗帕酮对房颤的复律有较好的疗效性与安全性。一般来讲,阵发性房颤较持续性房颤的转复率高。老年患者服用所有这些药物都能增加致心律失常的风险,因此在复律时、复律后都需要严密监测。静脉使用胺碘酮终止近期发生的房颤的有效性尚有争议。尽管一些研究显示静脉使用胺碘酮较直流电复律更有效,但在100例近期发生房颤的患者的随机对照研究中,24h后患者的复律有效性并不高于安慰剂。这可以解释为胺碘酮的迟发性致心律失常效应。目前临床资料尚不支持使用胺碘酮进行紧急心复律。

体外直流电复律对房颤患者恢复窦性心律可达75%~90%。据报道,导管或其他装置的体内心脏复律有效率接近100%,甚至体外心脏复律失败者也有效。在不能耐受的体外复律以及必须要恢复窦性节律的患者中,也有体内心脏复律指征。现在体外心脏复律失败变得不常见,因为双相直流电复律提高了恢复窦性节律的成功率,此项技术已常规应用于临床。

为维持复发性房颤患者的窦性节律,需要考虑长期抗心律失常药物。Ⅰa类抗心律失常药物如奎宁丁、丙吡胺和普鲁卡因胺,Ⅰc类药物如氟卡胺和普罗帕酮,Ⅲ类药物如索他洛尔、胺碘酮和多非利特等均被用来预防房颤的复发,随访一年的有效率为30%~80%。在短期和中期随访中,胺碘酮的疗效与安全性要优于Ⅰ类药物,但其致室性心律失常作用必须慎重考虑。老年患者中,常见的器质性心脏病增加了Ⅰ类抗心律失常药物的致心律失常的风险。然而,胺碘酮长期使用会出现相当大的非心脏性不良反应,导致其1年的停药率达20%。总体来讲,有负性肌力作用的药物如普鲁卡因胺、丙吡胺和氟卡因,在左心室收缩功能不全的患者中是禁忌的。Ⅰc类药物不推荐用于潜在冠心病的患者。Ⅰa类和Ⅲ类药物通过阻断钾通道从而延长心室复极时间和Q-T间期。普罗帕酮、索他洛尔和胺碘酮有β受体阻断效应,在临床上对伴有窦房结和房室结传导疾病的老年患者中慎用。伴有希氏束-浦肯野系统疾病(例如心电图检查示双束支或三束支阻滞)时,Ⅰ类药物因其潜在的减慢房室结以下的传导作用,应该慎用。多非利特、索他洛尔和普鲁卡因胺的活性代谢产物主要经肾排泄,因此在老年合并肾功能不全的患者要尤其谨慎。

③频率控制和节律控制。理想的心房颤动治疗目标是恢复和维持窦性节律,但目前所有的治疗策略均伴有一定的风险。近期四项随机试验(表79-4)比较心室率控制(如控制心房颤动的心室率)与节律控制(试图维持窦性节律)的有效性。

在这些临床试验中,最大的试验是心房颤动节律管理的随访调查研究。入选了超过4000名老年心房颤动患者,并至少伴有一项卒中危险因素。在平均随访3.5年后,节律控制组死亡率有增高的趋势,但两组间在包括卒中和其他心血管事件的复合次要终点上无差异。在持续性心房颤动的心室率控制与电复律对比研究和房颤治疗策略研究中也发现心室率控制在预防死亡和心血管死亡上并不比节律控制差。在心房颤动的节律控制与心室率控制——药物治疗心房颤动的研究中发表了有关功能性的结论,在该研究中患者随机分入胺碘酮的节律控制组和地尔硫草的心室率控制组。随访12个月,两组间患者症状得到改善的比率相似。节律控制组的运动耐量更好,尽管胺碘酮治疗组的入院治疗率更高。

比较持续性心房颤动节律控制、心室率控制及电复律疗效的随访调查研究、房颤治疗策略研究以及心房颤动的节律控制与心室率控制——药物治疗心房颤动的研究等这些研究的结果显示,心室率控制和长期抗凝治疗更适用于无症状或症状轻微的持续性心房颤动患者。这些研究明确表明,目前并无理想的心房颤动治疗策略,因此,对于大部分症状性心房颤动患者来说,主要为老年患者(占总体心房颤动人群至少40%),最有效的治疗策略有待进一步研究。

表 79-4 房颤临床试验:频率控制 VS 节律控制

| 实验,报告年份 | 入选人数 | 平均年龄(岁) | AF 类型 | 主要终点 | 结论 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | QOL | 入院率 | 卒中 |
| PIAF,2000 | 252 | 61 | 持续性 | NS | NS | ↑ | 未指出 |
| AFFIRM,2002 | 4060 | 70 | 大部分持续性阵发性<30% | NS(节律控制的死亡率倾向于更高) | NS | ↑ | (↑) |
| RACE,2002 | 522 | 68 | 持续性 | NS | NS | ↑ | (↑) |
| STAF,2003 | 200 | 66 | 大部分持续性 | 未指出 | 未指出 | ↑ | (↑) |

AF. 心房颤动;NS. 无明显差异;PM. 起搏器;QOL. 生活质量;TIA. 短暂性脑缺血发作;↑. 节律控制组明显增高;(↑). 节律控制组升高,但不明显

* AFFIRM, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; PIAF, Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE, Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study; STAF, Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

(3)心房颤动的非药物治疗:在缺乏简单、有效、以药物治疗为基础的治疗策略下,大部分努力被用来发展和评定复发性心房颤动的非药物治疗方法。在向老年患者广泛推荐使用这些方法前,必须评价临床相关终点,如生存率、卒中、主要心血管事件、症状以及机体功能等。导管消融的综合性指南包括心房颤动的消融治疗,在 2006 年更新为 2006 年 ACC/AHA/ESC 心房颤动患者的管理指南,以及在 2007 年更新(心脏节律协会的心房颤动消融指南)。

①频率控制。在伴有严重症状并且药物治疗失败的患者中,房室结消融和置入永久起搏器对于控制心室率有效。尽管消融房室结不能消除心房颤动或需要抗凝治疗,但能缓解症状并改善健康相关的生活质量,提高运动耐量和左室功能。此外,房室结消融后以左心室电刺激为主的评估研究资料显示,与伴心力衰竭症状的常规性右心室心尖部起搏治疗相比,房室结消融后的双心室起搏治疗能改善 6min 步行试验距离。尽管房室结消融和起搏器置入对控制心房颤动患者的症状有效,但完全性房室传导阻滞和需要永久性起搏所产生的不良反应对长期生存的影响是值得关注的。然而,在一项大型的观察性研究中,为控制心房颤动心室率而行房室结消融的患者生存率与药物治疗组相似。

由于房室结消融加起搏器置入的治疗方法有相对高的成功率(接近 100%),并且随后的临床症状改善,这种方法似乎在理论上解决了老年复发性、症状性心房颤动的治疗问题,但迄今为止所获得的资料均来源于高度选择性人群的观察性研究。这就需要大型的随机试验来证实在一般的老年心房颤动患者中,与药物控制心室率相比,房室结消融治疗是否对患者更有益。此外,需要大规模的随机试验来明确房室结消融的患者需要置入常规起搏器治疗还是需要置入心脏再同步化治疗(CRT)起搏器。

②节律控制。尽管有抗心律失常药物的治疗,但复发性、难治性、症状性心房颤动患者在各年龄段仍常见。在这些患者中,非药物治疗方法用来维持窦性心律日益增多。然而,预期获益必须要与侵入性操作潜在的危险相权衡,尤其在合并其他疾病的老年患者中。外科迷宫手术在难治性心房颤动中尤其有效,在行其他心脏外科手术并合并心房颤动的患者中为一项重要操作。通过 4~5 年的随访,手术长期成功率高达 90%。外科治疗也推动了心房颤动的经导管消融技术。

目前,有两种针对能引发心房颤动发作的起始病灶的一般性导管技术。第一种方法:肺静脉隔离,是基于多数心房颤动起始于或"触发于"肺静脉和左房连接处病灶这一前提。此技术最适用于阵发性心房颤动和无重大基础心脏病的患者;通常这些患者较年轻,也主要由于触发机制而导致心房颤动发作。第二种技术是基于下述这一观点,在持续性心房颤动和既往有心脏病的患者中,心房颤动持续存在主要由于弥漫的致心律失常性心房组织;通常为老年患者。第二种技术需要大

范围的消融，包括肺静脉口、左心房和右心房。据文献报道，心房颤动导管消融的成功率变异较大。其中一部分解释为患者的选择、术者的经验、消融技术、手术的终点、随访以及“成功”的定义。最近全球多中心的调查显示，平均2年的随访期，阵发性心房颤动导管消融的成功率为60%～70%，持续性或永久性心房颤动成功率为40%～60%。必须值得注意的一点是，大部分研究中首次行心房颤动消融的患者的平均年龄为50－65岁。在大多数心房颤动患者中，80%心房颤动＞65岁，相似的结果是否能获得有待进一步明确。

心房颤动的主要并发症有死亡、卒中、心脏压塞、食管穿孔或食管瘘、肺静脉狭窄。心房颤动消融对卒中的影响尚未明确；因此，推荐继续抗凝治疗。

另一种用于不常发作的阵发性心房颤动的治疗方法有置入心房除颤器。此设备对终止心房颤动是安全有效的。然而，因其对意识清醒的患者有不适感觉且缺乏长期临床疗效的依据，其临床应用受限。

2. 室上性心动过速　室上性心动过速(SVT)的药物和非药物治疗与上述的心房颤动治疗相似。然而，对于大部分室上性心动过速来说，致心律失常的疾病基础是单独且明确的。房室结折返性心动过速(局限于房室结区域)和房室折返性心动过速(旁道作用)是室上性心动过速最常见的两种类型。房性心动过速在机制上是折返性或非折返性，可起源于右房或左房，且在老年患者的发生率要高于年轻人群。

β受体阻滞药和钙通道阻滞药可以有效治疗室上性心动过速起源的心动过速或窦房结与房室结参与的心动过速，也可以有效治疗儿茶酚胺介导的室上性心动过速。Ⅰ类和Ⅲ类抗心律失常药对旁路或心房组织传导的室上性心动过速有效。消融治疗对室上性心动过速效果也很好(见室上性心律失常：ACC/AHA/ESC室上性心动过速的治疗指南；http://www.cardiosource.com/guidelines/guidelines/arrhythmias/sva index.pdf)

导管消融的Ⅰ类适应证有①有症状的房室结折返性心动过速；②复发的房扑；③室上性心动过速合并预激时，如果心动过速药物治疗无效或患者药物不能耐受或患者不愿意长期药物治疗；④房性心律失常伴旁道下传的快速心室率。老年患者甚至更老患者的导管消融的适应证未单独指出，同普通人群。室上性心动过速的导管消融成功率为75%～95%，成功率主要依赖于心律失常的性质和术者的经验；值得注意的是，年龄并非成功的预测因素。

室上性心动过速消融治疗的主要并发症发生率约3%，次要并发症约8%。主要并发症包括死亡、卒中、心肌梗死、需要起搏器置入的完全性心脏传导阻滞。血栓栓塞并发症的总体发生率为0.6%，但当消融左侧心脏时其风险更高(1.8%～2%)。主要并发症的独立预测因素包括年龄的增长、心脏病、多靶点消融。

3. 室性心律失常　随着年龄增长，患有明显心脏疾病或无明显心脏病的患者，室性期前收缩的发病率逐渐增加。这一趋势与未被发现的心脏疾病、左心室重量的增加、血清儿茶酚胺水平升高、与年龄相关的心肌细胞和细胞外基质改变等因素相关。

老年患者室性心律失常的治疗与普通人群相似。无症状性非持续性室性心动过速的患者，需要仔细评估是否存在心脏疾病，包括隐匿性冠心病、结构性心脏病、左心室功能不全。无任何重要心脏病的室性期前收缩和非持续性室性心动过速的患者预后良好。不管是缺血性心脏病还是非缺血性心脏病，左心室射血分数下降的患者心源性猝死(SCD)的风险增加。预防心源性猝死需要对隐匿疾病的优化治疗以及需要选择合适患者置入埋藏式心脏节律转复除颤器(ICD)(ACC/AHA心脏起搏器置入与抗心律失常装置指南)。尽管埋藏式心脏节律转复除颤器的适应证未排除或提出对老年患者的特别建议，但考虑到老年人群的合并疾病以及预期寿命较短，因此应进行个体评估再制订治疗方案。

(1)心脏猝死的二级预防：心脏性猝死患者置入ICD作为二级预防的适应证有①非一过性或可逆性原因引起的室性心动过速或心室纤颤导致的心跳骤停(例如急性心肌梗死)；②伴有器质性心脏病的自发持续性室性心动过速；③原因不明的晕厥，药物治疗无效、不能耐受或非首选，电生理检查时诱发的能引起血流动力学显著改变的持

续性心室动速或心室纤颤。一项随机、前瞻性临床研究显示，在心律失常高危患者、心脏骤停复苏后患者及有生命危险的室性心律失常患者中，比较了抗心律失常药与ICD置入预防心源性猝死的作用，结果表明置入ICD能降低心源性猝死的风险。然而，没有任何一项试验是特别关注老年患者ICD的有效性。总体来讲，ICD临床试验的平均年龄为60岁，年龄在50多岁至超过70岁。80岁以上及90岁以上的资料缺乏；然而，荟萃分析三个主要关于ICD预防心源性猝死的二级预防随机研究资料（如Healey等发表的一项近期研究）发现75岁的患者随机给予ICD及胺碘酮治疗，其全因死亡率和心律失常性死亡并无统计学差异。因此高龄患者置入ICD需要强调个体化治疗，需要考虑现行的指南、患者的选择、生物学年龄、患者机体功能以及合并的疾病，这一点非常重要。

(2)心脏性猝死的一级预防：多项近期已完成的试验的结果对SCD一级预防做出重要解释（表79-5）。预防性置入ICD对冠心病、既往心肌梗死且射血分数≤30%患者的生存率能获益（MADIT-Ⅱ）。在MADIT-Ⅱ试验中，伴左束支传导阻滞的患者获益更大。在心力衰竭患者心源性猝死试验（SCD-HeFT）研究中，与胺碘酮或其他药物治疗相比，ICD置入能提高心功能Ⅱ级或Ⅲ级、射血分数≤35%的患者生存率，并且无论伴或不伴有心肌缺血，这种获益是明显的(48%)。除颤器在非缺血性心肌病治疗评价试验发现，与药物治疗相比，在非缺血性心肌病、非持续性室速、射血分数≤35%的患者中，ICD置入有提高患者生存率倾向，尽管其变化无显著性意义。

**表79-5 心脏性猝死一级预防：2002年以来埋藏式心律转复除颤器的主要临床试验***

| 试验报道年份† | 登记人数 | 平均年龄(岁) | 入选条件 | 研究设计 | 主要终点 | 主要终点结果 | 注解 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CAT，2002 | 104 | 52 | 非缺血性<br>EF≤30%<br>NYHA Ⅱ，Ⅲ | ICD与药物治疗比较 | 总死亡率 | NS | 总死亡率降低 |
| MADIT-II，2002 | 1232 | 64 | CAD<br>EF≤30% | ICD与药物治疗比较（对照） | 总死亡率 | ↓ | 安装ICD的心力衰竭患者住院治疗增加 |
| AMIOVIRT，2003 | 103 | 59 | 非缺血性<br>EF≤35% | ICD与胺碘酮比较 | 总死亡率 | NS | 生活质量无差别<br>在存活率和医疗花费倾向支持服用胺碘酮治疗的心律失常患者 |
| DEFINITE，2004 | 558 | 58 | 非缺血性<br>EF≤35%<br>非持续性室速 | ICD与药物治疗比较 | 总死亡率 | (↓)<br>$P=0.066$ | 在发表期间，最终数据获得确认 |
| SCD-HeFT，2005 | 1676 | 60 | EF≤35%<br>NYHA Ⅱ，Ⅲ<br>CAD占52%<br>非缺血性占48% | ICD、药物治疗及胺碘酮的比较 | 总死亡率 | ↓ | 胺碘酮组与对照组的死亡率无差别<br>CAD与非CAD患者安装ICD治疗后者生存获益 |

（续 表）

| 试验报道年份† | 登记人数 | 平均年龄(岁) | 入选条件 | 研究设计 | 主要终点 | 主要终点结果 | 注解 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| COMPANION,2004 | 1520 | 67 | EF≤35%<br>NYHA Ⅲ,Ⅳ<br>CAD 占 55%<br>非缺血性占 45% | 药物治、CRT 及 ICD/CRT 比较 | 死亡率与住院 | ↓ | CAD 与非 CAD 患者安装 ICD/CRT 治疗后者生存获益 |
| DINAMIT,2004 | 674 | 62 | 心梗后前 6~40d<br>EF≤35% | 药物治疗与 ICD 比较 | 总死亡率 | 无差别 | 新近心梗的患者不能从预防性置入 ICD 中获益 |

CAD. 冠状动脉疾病；EF. 射血分数；ICD. 埋藏式心律转复除颤器；NS. 无显著差异；NYHA. 纽约心脏学会；QOL. 生活质量；↓. ICD组总死亡率显著下降

* 除外心脏再同步化治疗试验

†AMIOVIRT. 胺碘酮与埋藏式复律除颤器的比较试验；CAT. 心肌病试验；DEFINITE. 除颤器在非缺血性心肌病患者中的治疗评估；MADIT-Ⅱ. 自动除颤器置入的多中心试验Ⅱ；SCD-HeFT. 心力衰竭患者心脏性猝死试验；COMPANION,Comparison of Medical Therapy,慢性心力衰竭患者药物、起搏、除颤治疗疗效比较试验

Zipes DP,CA,Borggrefe M,et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol. 2006;48:e247-e346.

一级预防心源性猝死的 ICD 置入适应证近期更新在 2006:2006ACC/AHA/ESC 室性心律失常治疗与心源性猝死预防指南(http://www.cardiosource.com/guidelines/guidelines/arrhythmias/va scd.pdf)。根据 MADIT-Ⅱ和 SCD-HeFT 的研究结果,医疗保险允许 ICD 用于缺血性或非缺血性心肌病、射血分数≤35%、心功能Ⅱ级或Ⅲ级的患者。有心肌梗死病史(心梗超过 40d)并且射血分数≤30%的患者,无论其功能状态如何也是 ICD 的适应证。对于射血分数为 35%~40%的患者,如果 EPS 检查能诱发持续性室性心动过速,也是 ICD 的适应证。一级预防试验见表 79-5,一级预防试验的平均年龄为 52－64 岁。老年患者、80－89 岁甚至更老的患者 SCD 一级预防的资料缺乏。

(3)心脏再同步化治疗(CRT)与埋藏式心律转复除颤器:尽管心功能持续在Ⅲ、Ⅳ级水平的心力衰竭患者已经得到最佳的药物治疗,CRT 仍可以提高其心脏功能与生活质量,并且有证据表明在一些患者中 CRT 可以逆转心肌重构。虽然个别 CRT 试验提示 CRT 在评估患者的生存方面存在不足,但来自四个随机临床试验、超过 800 名患者终点事件的多因素分析表明,CRT 可以减低心力衰竭患者的死亡率。最近,比较慢性心力衰竭患者的药物、起搏、除颤治疗疗效的临床试验发现 CRT 可以减少患者住院率,并且带有 ICD 的 CRT 治疗减低了慢性心力衰竭患者的死亡率。CARE-HF 试验表明 CRT 明显降低了全因死亡率,进一步支持 CRT 可以获益。然而,必须认识到在高龄人群中,有关使用这些器械设备治疗的资料非常有限。因此,在高龄人群中推荐使用 CRT 和 ICD 治疗,必须个体化,还要考虑他们的预期寿命、伴随的疾病以及治疗的目标。

## 五、衰老与药物导致的心律失常

1. 伴随着衰老的药物动力学改变　随着年龄的老化,老年人的一些药物动力学发生了重要的改变,使得老年人因药物不良反应而罹患疾病的风险增加,包括心律失常。

首先,老年人伴随着体重、含水量、净体重以

及血管内的容量减少，导致分布容积（Vd）的变化，分布容积是由药物剂量除以药物血浆浓度来确定（Vd＝剂量/浓度）的。因此，分布容积的减少会使得老年人给药后比年轻人有更高的药物浓度。当老年人被给予大剂量静脉用药时，这种影响将变得更加明显，尤其是一些治疗指数窄的药物。

另一个明显的变化是老年人的肝代谢能力与肾清除能力减退导致老年人的药物清除率下降。众所周知，肝病与肾病在老年人中更常见，因此在老年人中也更容易出现药物所致的不良反应。随着正常的衰老，机体的肝代谢能力也出现相应的减退，这也影响了机体清除治疗性药物与环境化学物质的能力。最近研究表明，相对于年轻人，超过65岁的老年人通过肝细胞色素P450酶代谢的药物半衰期延长了50%～75%。另外，肝的清除率、肾的清除率随着年龄的增长而降低，女性比男性更为明显。据估计，肾小球滤过率每10年约减低10%，这会导致依赖肾清除药物的血药浓度明显增高。

最后，老年人服用多种药物以及这些药物可能存在着相互作用也会使得老年人出现药物不良反应的危险增加。最近公布的一项从1998－1999年，在美国非卧床的成年人中调查发现，65岁以上的女性有着最高的药物使用率：94%的人至少服用一种，57%服用5种以上，12%服用10种以上。虽然不像老年女性人群一样，但65岁及以上的男性药物使用率也很高。使用药物数量的增加使潜在的药物相互作用也呈指数级别的增加。

2. 药物导致的心律失常　在本章开始部分讨论过，随着年龄的变化心脏的起搏细胞与传导系统发生了一些质的改变，这些改变会引起老年人出现心脏的变时功能不全、传导阻滞以及心动过缓等。而且，已处于风险中的老年人更加可能受到许多心血管因子影响以及对许多心血管因子更加敏感，这些心血管因子通过抑制起搏点活动或房室传导阻滞使得心动过缓加重。

除缓慢性心律失常外，老年人也处于药物导致的快速性心律失常危险中。获得性长Q-T综合征或药物引起的尖端扭转型室性心动过速是一种室性快速型心律失常形式，并可转变为心室颤动，是常被忽视的引起晕厥和心脏性猝死的原因。药物引起尖端扭转型室速的潜在机制是由于多种临床药物的使用引起心脏动作电位时程和Q-T间期增加，导致细胞内钙负荷增加及引发早期后除极活动。尽管在老年人群中有关药物引起尖端扭转型室性心动过速的确切患病率资料缺乏，但根据上述理由，老年人群接触延长Q-T间期的药物机会增加，使得他们发生致命性心律失常的可能性增加。研究报道显示，正常老化本身与动作电位持续时间增加及钙超载倾向相关，这些会导致早期后除极活动的发生，尖端扭转型室性心动过速也因此而触发。

## 六、心律失常治疗新进展

1. 缓慢性心律失常的生物起搏器　当前，起搏器置入术是治疗缓慢性心律失常的主要治疗方法；然而，这种方法不能从根本上治疗致心律失常的心脏电生理变化，并且这种方法伴随诸多严重的风险和并发症。这些风险包括有出血可能性、血肿、气胸、心脏穿孔、电极移位、感染、电池更换需要、不适当的频率反应、引起房室不同步以及引起心功能恶化。

为避免这些严重的起搏器置入相关的并发症，最近出现了许多创新性的基因与细胞治疗方法，这些方法将是未来可置入的生物电子设备的主要手段。这些方法被设计成能逆转或改变随年龄变化的电生理过程，因此能够实现真正"治愈"老龄化相关的缓慢性心律失常，而不仅仅是姑息性的体外起搏器治疗。

内在起搏点活动是根据传导系统细胞膜自发的四相复极化，平衡内向与外向电流，最终产生纯粹的去极化电流触发一个新的动作电位。起搏触发活动的关键之一是称为"奇特电子流"$I_f$的内向起搏电流，它是由超极化激活的细胞内调节离子通道基因家族（HCN）编码的。任何能增加内向电流和（或）减少外向电流都能提高起搏器频率。内向电流如If或钙离子电流，外向电流如钾离子电流。儿茶酚胺与β肾上腺素能受体结合导致环磷腺苷的产生，通过$I_f$和钙通道增加电流，加快膜的去极化以及提高心率。

早期遗传学方法之一是在猪心房注射编码有$β_2$肾上腺素能受体信息的质粒，增加猪心房$β_2$肾

上腺素能受体表达，试图进行外部起搏替代治疗。与对照剂生理盐水相比，注射 $\beta_2$ 肾上腺素能受体能自律性明显增加。心率可以增加≥50％。这种方法的问题是β肾上腺素能受体激动药的致心律失常作用。另一个已被试验过的方法是利用腺病毒作为载体，腺病毒中包含有能抑制一个电压门控性内向整流钾离子通道(IK1)的遗传信息。这些病毒载体注入荷兰猪心室，它们能将休眠的心室心肌细胞"转变"为具有自律性的起搏细胞，有节律地活动。这些转染细胞也像节细胞一样对β肾上腺素能(异丙肾上腺素)的刺激有反应，能提高心率。然而，通过延长心脏复极化时间的方法可能会增加发生类似先天性长 Q-T 综合征那样的室性心律失常。第三种方法是通过病毒载体携带有模拟 HCN 家族某一个特性的钾通道基因突变株，增强起搏电流 $I_f$。通过导管插入到实验动物的心室或心房，产生变化的起搏电流，从而产生具有自发性的起搏点活动。

上面所提及的方法都需要用到病毒载体，常见的如腺病毒。尽管这些病毒载体是有缺陷的腺病毒，几乎没有潜在的感染风险，但是它们有可能仅仅暂时改善起搏器功能和存在潜在的炎症反应。相对于当前的电子起搏器治疗，反转录病毒和其他病毒载体的应用存在致癌和感染方面的未知风险。一种应用细胞治疗而不是采用病毒载体的基因疗法可能会成为另一种治疗选择。目前两种主要的生物学治疗策略已经得到了评估。第一种方法是细胞和基因疗法的组合，它能体外诱导细胞表达所需的离子通道并注入心肌层。运用过度表达 HCN 编码起搏电流($I_f$)的间质干细胞证明了这种治疗理念。通过电子穿孔技术，研究者们用 HCN2 基因转染人骨髓间充质干细胞。表达 HCN2 基因的人骨髓间充质干细胞能够改变共培养的新生大鼠心室肌细胞跳动频率，并且将这种细胞注入狗的左心室，也能引发自主节律。

第二种方法是让胎儿(新生儿)的心肌细胞或人类胚胎干细胞发展成一个心脏谱系。运用人胚胎干细胞的试验已成功地证实了上述理念。研究者们已经建立了模拟临床上需要安装起搏器的完全性房室传导阻滞的猪动物模型。房室传导阻滞后，这些动物的左心室后壁注入胚胎干细胞，并且进行心电监护。细胞移植后几天，观察到新的异位室性心律并且被证实来自植入的干细胞。

最后，除了生物起搏器治疗病态窦房结综合征的研究外，还有其他创新性的基于细胞水平的治疗传导阻滞的方法问世。最近，包含大鼠心脏成肌细胞的工程结构组织被注入房室沟内，结果发现这些细胞可以存活至受试动物的自然寿命结束，并且有证据表明，1/3 经过光学图谱和电生理分析的受试动物有永久性的房室传导阻滞。

2. *快速性心律失常的遗传学和细胞学治疗方法*　治疗缓慢性心律失常的遗传学和细胞学方法改变后也可以同样地用来治疗快速性心律失常。快速性心律失常主要由心肌自律性增加、触发活动或者折返等引发。因此，可以根据个人的发病机制设计不同的遗传学方法。

对于自律性增加或者自律性异常引起的快速性心律失常，用治疗缓慢性心律失常相反的生物学方法降低自律性从理论上来说是可行的。有研究已经表明，不同钾通道的过度表达可以被用来改变体外兔心肌细胞的静息电位，甚至可以抑制心肌的过度兴奋性。

对于早期后除极或触发活动引起的快速性心律失常也可以通过遗传学修饰平衡内向及外向电流，从而达到减少动作电位时程的目的。通过基因传递不同的钾通道加速心肌复极、缩短 Q-T 间期可以作为治疗长 Q-T 间期综合征的一种方法，同时，也被认为是可以逆转心力衰竭时心肌细胞钾离子通道下调的方法。

最后，折返所致的心律失常可以通过局部传导阻滞的基因产物阻断折返环来治疗。研究表明，基因设计的成纤维细胞被转染后表达电压门控钾离子通道 Kv1.3，可以显著改变培养的心肌细胞的电生理学特质。细胞外信号波幅明显下降和局部多处传导阻滞验证了上述改变。这些能导致传导阻滞的细胞可以简化电生理检查，减少甚至消除消融的必要性和额外的组织损伤，因此减少手术相关的并发症。

通过遗传学和细胞学方法改变房室结是另一种治疗心房颤动伴快速性心室率的新方法。研究者们通过导管往猪的房室结动脉注入病毒载体，导致猪房室结过度表达 Gαi2，从而受试动物心房颤动发作时可以抑制基本的房室传导、减慢心率但不会造成完全性房室传导阻滞。该方法模拟了

β受体阻滞作用，代表了一种心房颤动控制心室率的新策略。另一个研究通过向房室结慢径路和快径路注入成纤维细胞，成功观察到房室结电生理活动的改变。在该研究中，TGF-β1 处理过的成纤维细胞注射狗后，可以观察到和生理盐水组相比，房室传导明显减缓，并且不会引起房室传导阻滞。它也将是一种治疗心房颤动伴快速性心室率的新选择。

## 七、总　结

心律失常治疗指南在不断地进展和更新。尽管有许多设计合理的临床试验为我们的临床实践提供了强有力的证据，但高龄患者(80 多岁和 90 多岁)数量在临床试验中只占一小部分比例，因此缺乏更为详尽的关于老年人的临床诊疗推荐建议。老年患者的预期寿命有限，生存率较低。由于心律失常的人口快速增长，我们在治疗时，必须慎重考虑到临床结果，如症状改善、生活质量、功能储备、生活自理和住院率等。用基于遗传学和细胞学的再生法治疗心律失常是一种包含增强起搏点活动和易化房室传导治疗缓慢性心律失常，以及抑制自律性和(或)制造局部传导阻滞治疗快速性心律失常的实验室策略。多个实验室已经成功地进行了上述证实理念的实验并且取得了令人鼓舞的成果。尽管目前尚没有上述实验性治疗有效性的临床研究，但是细胞治疗学在治疗心力衰竭和心肌梗死患者中的安全性和有效性已经取得了很好的评价，并且很有前景。随着老年基因工程或心脏再生治疗学的不断进展，该领域的研究可能会在将来为根治老年患者的心律失常带来新的希望。

**要点**

1. 老化与心脏和传导系统弥漫性改变相关，老年个体更易发生缓慢性心律失常、传导障碍、室上性和室性心律失常，上述心律失常的发病率和流行病学随着年龄增长而增加。

2. 侵入性电生理检查指征对年轻患者和年老患者是相似的，并且超过 80%的永久性人工心脏起搏器置入患者的年龄为 65 岁及以上。在该年龄层中，窦房结功能障碍是首要指征。

3. 与单腔起搏相比，双腔起搏减少了心房颤动的发生率，但不影响死亡率和卒中的风险。

4. 心房颤动患者的平均年龄为 75 岁，84%患者为 65 岁及以上。

5. 年龄在 75 岁及以上是心房颤动患者发生血栓栓塞症的公认危险因素。

6. 在无症状或者症状轻微的心房颤动患者长期随访中，心室率控制和抗凝治疗较节律控制的预后好。

7. 在药物难以控制、有症状的心房颤动患者中，多种导管射频消融术以及外科迷宫手术可以使大部分患者的心室率控制和(或)心律失常得到有效控制。部分老年患者房室结射频消融术和永久性起搏控制心室率在减轻症状方面颇有效果。初发心房颤动的年轻患者行射频消融术节律控制的短期结果令人欣喜。快速增长的老年人群需要进行随机、足够样本量、比较射频消融和金标准药物治疗疗效的有意义的临床试验。

8. ICD 和 CRT 置入指针在老年患者和年轻患者是相近的，可以通过减少死亡率和改善症状获益；然而 80 岁以上患者使用这些装置的数据却很少。

9. 晕厥是老年患者摔倒和住院的主要原因，心血管因素是老年患者而非年轻患者更为常见的晕厥的病因；因此，不明原因的晕厥首先考虑心血管因素。

10. 老年性患者常用多种药物治疗，易发生药物间的相互作用以及药物导致缓慢性和快速性心律失常。

11. 对于老年患者，新近的研究提供了具有创新性的基于基因和细胞的抗心律失常治疗，并最终使心脏“返老还童”。

## 参考文献


[1] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. for the Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-1853.

[2] Ammirati F, Colivicchi F, Santini M; for the Syn-

cope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. Circulation. 2001;104:52-57.

[3] Bänsch D,Antz M, Boczor S, et al. for the CAT Investigators. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial(CAT). Circulation. 2002; 105: 1453-1458.

[4] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverterdefibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225-237.

[5] Bradley DJ, Shen WK. Atrioventricular junction ablation combined with either right ventricular pacing or cardiac resynchronization therapy for atrialfibrillation:The need for large－scale randomized trials. Heart Rhythm 2007;4:224-232.

[6] Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2003; 289: 730-740.

[7] Brady PA, Shen WK. When is intracardiac electrophysiologic evaluation indicated in the older or very elderly patient? Complications rates and data. Clin Geriatr Med.2002;18:339-360.

[8] Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J. 2001; 22: 1256-1306.

[9] Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope Update 2004. Eur Heart J. 2004; 25:2054-2072.

[10] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350: 2140-2150.

[11] Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. for the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol. 2003;41: 1690-1696.

[12] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. for The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med.2001;344:873-880.

[13] Cheitlin MD, Gerstenblith G, Hazzard WR, et al. Database Conference January 27-30, 2000, Washington DC: do existing databases answer clinical questions about geriatric cardiovascular disease and stroke? Am J Geriatr Cardiol. 2001;10:207-223.

[14] Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, Wieling W, Hammill SC, Shen WK. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 414-420.

[15] Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol.1999;33:16-20.

[16] Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. for the VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: second vasovagal pacemaker study (VPSII): a randomized trial. JAMA. 2003; 289:2224-2229.

[17] Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. Environ Health Perspect. 2005; 113: 1243-1249.

[18] Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet. 2000; 356: 1789-1794.

[19] Jahangir A, Bradley DJ, Shen WK. ICDs for secondary prevention of sudden death in the older-elderly. Eur Heart J. 2007. doi:10.1093/eurheartj/eh 1549.

[20] Kadish A, DyerA, Daubert JP, et al. for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators.

Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004; 350: 2151-2158.

[21] Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. Heart Failure Rev. 2002;7(1):29-49.

[22] Miake J, Marban E, Nuss HB. Gene therapy: biological pacemaker created by gene transfer. Nature. 2002; 419: 132-133.

[23] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med.2002;346: 877-883.

[24] Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001; 344:1043-1051.

[25] Plotnikov AN, Shlapakova IN, Szabolcs MJ, et al. Adult human mesenchymal stem cells carrying HCN2 gene perform biological pacemaker function with no overt rejection for 6 weeks in canine heart. Circulation. 2005;112:II221.

[26] Schwartz JB. Clinical pharmacology. In: Gerstenblith, ed. Cardiovascular Disease in the Elderly. Chapter 14. Totowa, NJ: Human Press. 2005; 335-362.

[27] Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. for the AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia: AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1707-1712.

[28] Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. for the Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally. mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. Circulation. 2000; 102: 294-299.

[29] The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events(ACTIVEW): a randomized controlled trial. Lancet. 2006; 367: 1903-1912.

[30] The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA. 2002;288:3115-3123.

[31] Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. for the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002; 347: 1834-1840.

[32] Vliestra RE, Jahangir A, Shen WK. Choice of pacemakers in patients age 75 and older: VVI versus DDD. Am J Geriatr Cardiol. 2005; 14: 35-38.

[33] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. for the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347:1825-1833.

[34] Yankelson L, Gepstein L. From gene therapy and stem cells to clinical electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol. 2006; 29: 996-1005.

# 第 80 章　周围血管病

原著　Andrew W. Gardner, John D. Sorkin, Azhar Afaq
译者　樊　瑾



## 一、定　义

动脉硬化性心血管疾病是美国最重要的健康问题，心脑血管疾病仍是老年患者的首要致死原因，周围血管病则是老年人最常见的合并症。周围动脉疾病（peripheral artery disease，PAD）是周围血管病的典型表现。PAD 的特点是动脉系统不能将富氧血液送达外周组织。PAD 最常见的病因到目前为止仍为动脉硬化。另外一些病理变化（表 80-1）也可有相似的临床表现。虽然上肢和下肢均可有 PAD 的症状，但以下肢最为常见，因此本章主要讲述下肢 PAD。

表 80-1　周围动脉疾病的常见病因

| | |
|---|---|
| 动脉硬化 | 动脉挤压综合征 |
| 血栓 | 假囊肿 |
| 栓塞 | 肌纤维发育不良 |
| 动脉夹层 | 创伤 |
| 血管炎 | 血管痉挛 |

## 二、流行病学

临床上常用安静平卧即位测得的臂踝指数（ankle brachial index，ABI）、踝部收缩压/肱动脉收缩压来诊断 PAD 并判断其严重程度。ABI 在普通人群中变化较大，在低 ABI 侧有较长的拖尾现象（图 80-1）。PAD 的患病率取决于判断周围循环不足的 ABI 界值的选择。ABI≤0.90 是目前公认的最佳界点。

如果以 ABI<0.9 及间歇性跛行和静息痛作为诊断标准，则 55 岁以上普通人群 PAD 的患病率为 16%。Edinburgh 动脉研究中，55－74 岁的人群中大约有 20% 因 ABI<0.90 而诊断为 PAD。PAD 的患病率随年龄增长而升高，各年龄段男性均高于女性。心血管健康研究显示 PAD 在 65－69 岁的男性中患病率约为 7%，在女性为 5%，85 岁以上人群中和 PAD 患病率分别为 23%（男性）和 21%（女性）。

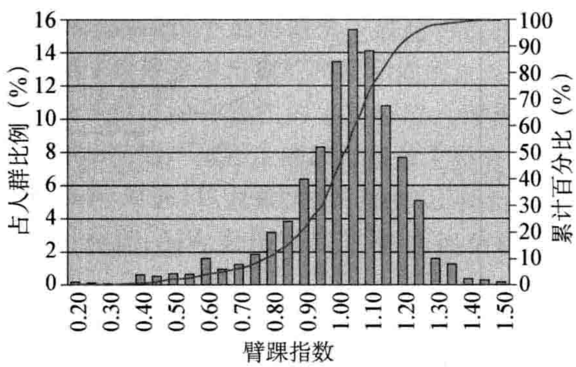



图 80-1　Edinburge 动脉研究中人群 ABI 分布图。柱状图及左侧纵坐标表示不同 ABI 值占总人群的比例，实线及右侧纵坐标表示 ABI 值的累计分布（引自：Fowkes FG. Epidemiological research on peripheral vascular disease. J Clin Epidemiol. 2001，54：863）

PAD 和冠心病有着相同的危险因素，除年龄和男性外，其他危险因素有吸烟、高胆固醇血症、糖尿病、高血压、高同型半胱氨酸血症、纤维蛋白原升高、早发动脉硬化疾病家族史（有研究提示某些基因可能影响 PAD 的进展）以及非白种人。虽然 PAD 可发生在无冠心病的人群，但 PAD 患者常合并无症状的冠心病。除有确凿证据能排除冠心病外，所有的 PAD 患者均应考虑患有冠心

病。对 PAD 患者的评估和治疗应包括对冠心病危险因素的评估和控制。

PAD 显著影响患者的活动能力，PAD 的严重程度(以臂踝指数来评估)直接与 6 分钟步行距离、每日步行距离和自由运动能量消耗相关。对老年科医生而言，值得关注的是老年 PAD 患者较非 PAD 患者更易发生跌倒。

PAD 是不断进展的，每年有 2%～7%的间歇性跛行患者可能发生静息痛或坏疽，而且 PAD 患者死亡风险显著增高且与其严重程度相关(图 80-2)。

PAD 患冠心病的风险增加且全因死亡率高，其风险独立于传统的危险因素如年龄、性别、吸烟、高血压、血脂代谢紊乱、空腹血糖升高、体重指数及原先合并的心血管疾病。校正传统的危险因素后，PAD 患者患冠心病及心血管死亡的风险是无 PAD 患者的 3～6 倍。

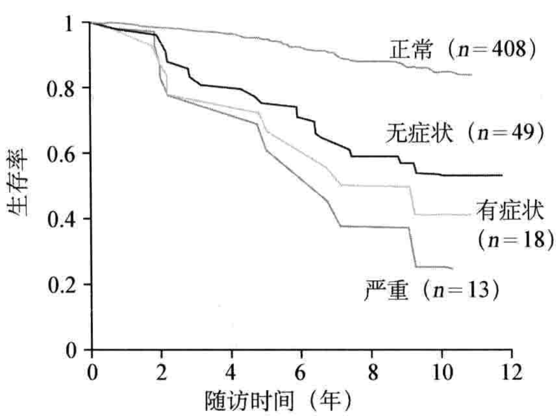



图 80-2 PAD 的严重程度与死亡率的关系(摘自 Criqui MH，et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med. 1992;326:381.)

## 三、病理生理

导致 PAD 的动脉硬化病变常见于血管树的几个特定部位，多部位病变较常见。30%的患者病变位于腹主动脉，80%～90%为股动脉和腘动脉病变，40%～50%为胫动脉和腓动脉病变。动脉病变的部位决定临床表现。如主髂动脉病变(Leriche 综合征)可引发臀部、髋部及大腿等部位的疼痛合并勃起功能异常，股腘动脉病变的症状常为小腿不适。动脉硬化的病理过程与其他的狭窄性动脉疾病相似(详见第 75 章)。

## 四、临床表现

最早描述 PAD 的临床表现是在 1831 年，当时 Jean-Francois Bouley Jenue 注意到有匹马在拉车时出现后肢的跛行，其后的尸检发现这匹马有腹主动脉瘤内血栓形成及双侧股动脉闭塞。

临床上基于症状和临床检查来判断 PAD 严重程度的方法主要有 Fontaine 分期及 Rutherford 分级(表 80-2，表 80-3)。PAD 早期下肢血流及 ABI 下降并不伴随临床症状(无症状 PAD)，为 Fontaine Ⅰ期或 Rutherford Ⅰ级 0 类。随着 PAD 的进展，患者出现行走时下肢缺血性疼痛(间歇性跛行)，此时为 Fontaine Ⅱa 或Ⅱb 期或 RutherfordⅠ级 1～3 类，其分期取决于步行距离和步行后 ABI 的变化。在更为严重的阶段 ABI 显著下降，患者出现静息痛，为 Fontaine Ⅲ期或 Rutherford Ⅱ级 4 类。疾病继续进展则出现下肢缺血性溃疡、坏疽以及组织坏死缺失，为 Fontaine Ⅳ期或 Rutherford Ⅱ级 5 类或者Ⅲ级 6 类，患者在此阶段出现严重的肢体缺血，缺血威胁到整个或部分肢体，这些患者适于积极的挽救肢体的干预，比如经皮腔内成型术或动脉旁路移植术。

表 80-2 PAD 的 Fontaine 分期

| 分期 | 症状 |
|---|---|
| Ⅰ | 无症状 |
| Ⅱ | 间歇性跛行 |
| Ⅱa | 无疼痛，跛行距离>200m |
| Ⅱb | 无疼痛，跛行距离<200m |
| Ⅲ | 静息痛/夜间痛 |
| Ⅳ | 坏死/坏疽 |

(摘自 Penecase MJ，et al. Guidelines for peripheral-precutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professional from a special writing group of the Councils on Cardiovascular Radiology，Arteriosclerosis，Cardio-Thoracic and Vascular Surgery，Clinical Cardiology，and Epidemiology and Prevention，The American Heart Association，Circulation 89(1)：511-531，1994)

PAD 患者的临床表现各异。患者可无症状仅由客观检查诊断。轻度患者有肢体动脉搏动减弱。进展期患者可有血管杂音,肢体远端动脉搏动消失。肢体可在抬高或者运动后出现苍白或发绀。肢体皮温低、皮肤滑亮、毛发缺失和指甲变厚。肢体抬高后下垂,皮肤充血时间延迟(正常情况下大约为 10s),足踝部静脉充盈延迟(正常约为 15s),进而发展为腿部呈暗红色。最严重的患者则有肢体溃疡或坏疽。PAD 患者可有肢体发凉、足/趾麻木等,严重者有肢体静息痛,疼痛通常夜间发生,肢体下垂后缓解。

表 80-3 PAD 的 Rutherford 分类

| 分级 | 分类 | 临床表现 |
| --- | --- | --- |
| Ⅰ | 0 | 无症状;无血流动力学 |
| | 1 | 轻度跛行 |
| | 2 | 中度跛行 |
| | 3 | 中度跛行 |
| Ⅱ | 4 | 缺血性静息痛 |
| | 5 | 轻度组织缺失,久治不愈的溃疡,局灶性坏疽及弥漫性足部缺血 |
| Ⅲ | 6 | 足部、掌趾关节等部位大量组织缺失,不可逆性肢体损害 |

[摘自 Rutherford RB. Standard for evaluating results of interventional therapy for peripheral vascular disease. Circulation. 1991,83(suppl 2):16.]

## 五、评 估

1. *周围动脉触诊及圣地亚哥跛行问卷* 很多无创检查可用于筛查和评估 PAD 患者的病变范围。最基本的临床检查是周围动脉的触诊和听诊,触诊周围动脉搏动诊断 PAD 的敏感性尚不清楚。当不能直接进行体格检查时如流行病学调查,常用 Rose 问卷的另外一个版本圣地亚哥跛行问卷进行 PAD 的筛查。这些问卷中 PAD 的定义为步行相关的下肢疼痛,休息后缓解,Rose 问卷诊断 PAD 的敏感性为 10%~50%。

2. *无创性血管检查* 最常用的诊断 PAD 和判断疾病严重程度的是 ABI。以 ABI<0.90 诊断 PAD 的敏感性高于 90%,绝大多数 ABI<0.8 的患者有运动后间歇性跛行的症状,当 ABI<0.30 时患者一般有静息痛,ABI>1.3 常见于糖尿病患者,此时因血管钙化或者硬化(钙化性中膜硬化),ABI 已不反映真实的踝部血压。

分段测量肱动脉、大腿近段、大腿远段以及踝部收缩压有助于判断疾病范围。其他检查有超声多普勒检查(比如血流速度的测量)、体积描记术(压力波示踪)以及阻断肢体血流后的反应性充血等。后者指将血压计袖带充气到高于大腿/膝部收缩压并持续 3 分钟,测其收缩压后 15~30s 之内测踝部或小腿的血流。与无 PAD 的患者相比,PAD 患者阻断血流后 ABI 更低,恢复到阻断前血压需要的时间更长,以阻断后 ABI 诊断 PAD 的敏感性>95%。对于有典型的跛行症状但 ABI 在 0.91~1.3 或>1.30 的患者应考虑用其他诊断方法如趾肱指数、运动后 ABI、分阶段压力测量或超声多普勒检查。

3. *运动平板检查* 运动对 PAD 患者的主要影响是因血流不足而诱发下肢跛行性疼痛,因此运动平板检查中出现的跛行和周围血流动力学测量是评价运动有效性的主要标准。评价 PAD 患者运动功能严重程度的跛行参数主要有出现跛行的距离(时间)以及最大跛行距离。除此之外,运动前后的 ABI 变化可较客观地评估疾病严重程度。

运动平板试验的主要目的是:①跛行性疼痛的发生率;②运动对 ABI 的影响;③是否并存冠心病,运动时坡度应逐渐增加。对于运动强度变化较小的试验,跛行距离跟疾病的严重程度相关。对 PAD 患者来讲,可靠性高的平板运动试验是固定步行速度 2 迈/h,平板坡度从 0%开始每 2 分钟增加 2%。一般情况下出现跛行的距离为 170 米(3min),最大跛行距离 360 米(6.5min)。运动后即刻测量 ABI 有助于对疑难病例的诊断及周围循环不足的估计。运动可使血压升高(比如肱动脉压),但狭窄远端血压则因次级小动脉的扩张而下降,因此 ABI 通常可从运动前的 0.6 下降到运动后即刻的 0.2。运动后 ABI 诊断 PAD 的敏感性>95%。

运动平板检查同时进行气体交换检测显示有间歇性跛行的 PAD 患者最大耗氧量在 12~15ml/(kg · min),大约是同龄对照的 50%。运

动康复项目的评价指标应当包括康复前跛行距离和最大跛行距离的增加，最大耗氧量的增加及可能的运动后 ABI 降幅减少，恢复到运动前 ABI 的时间缩短。

4. *运动功能* 早期的前瞻性血管外科研究中，跛行距离及 ABI 是评价跛行患者最常用的方法。因典型的 PAD 患者是慢性运动能力下降的老年人，随着 PAD 的进展，该人群中随年龄增长的运动能力下降可能更快，对老年人的前瞻性研究应以提高 PAD 患者的运动能力为主，如 6 分钟步行试验、步态检查、运动经济学（比如有效性）、平衡力、运动灵活性、下肢力量及健康相关的生活质量的评价。PAD 患者均应较同龄对照更为严重，运动康复后有所改善，但这方面的数据目前较少。

## 六、处 理

1. *危险因素的干预* 所有的 PAD 患者均需积极的危险因素干预如戒烟、控制糖尿病、高血压、高胆固醇血症以及饮食控制，以降低胆固醇和肥胖。

2. *戒烟* 吸烟与 PAD 的进展密切相关。吸烟患者的运动能力较不吸烟者显著下降，戒烟可延缓严重肢体缺血的发生，减少再血管化治疗的比例并可提高再血管化治疗后移植物的通畅率，戒烟后步行距离延长。基于这些益处，建议推荐吸烟的 PAD 患者参加戒烟项目及尼古丁联合治疗。

3. *高胆固醇血症* 无论是否合并冠心病，PAD 患者均应常规服用他汀类降脂药物。一项有 90 000 人的荟萃研究显示他汀类药物每降低 1mmol/L 低密度脂蛋白，5 年主要血管事件可降低约 20%，其作用独立于治疗前的血脂水平以及其他因素如年龄、性别及并存的其他疾病。目前的指南建议 PAD 患者的目标 LDL-ch 为＜100mg/dl，对高危缺血事件的患者目标值应为＜70mg/dl。

4. *高血压* 控制血压对预防卒中、心肌梗死以及心衰非常重要。降压治疗可能导致肢体灌注压的下降而出现跛行症状加重或者慢性肢体缺血，但大多数患者可耐受且不出现症状加重。与原先概念不同的是，β 受体阻滞药并不会加重 PAD 患者跛行的症状。基于 Heart Outcomes Prevention Evaluation 的研究结果：雷米普利可减低 PAD 患者的心肌梗死、卒中及血管死亡的风险大约 25%，目前的 PAD 指南建议应用 ACEI 类药物治疗有症状的 PAD 患者。

5. *糖尿病* 糖尿病是很强的 PAD 致病因素，大约 20% 的 PAD 患者合并糖尿病。糖尿病患者较易出现 PAD 的严重并发症如肢体严重缺血、足部溃疡及截肢。因此建议对伴有糖尿病的 PAD 患者每年进行足部检查包括足部动脉触诊、足部感觉缺失程度检查，以早期发现足部溃疡和截肢的风险。建议目标 HbA1c＜7% 以降低微血管合并症的风险并提高心血管疾病的预后。合并糖尿病的 PAD 患者的标准治疗包括抗血小板治疗如阿司匹林、他汀类药物、ACEI 以及常规的口服降糖药物。

6. *抗血小板治疗和抗凝治疗* 阿司匹林可有效预防 PAD 患者的继发事件包括延缓疾病进展和减少外周血管的外科治疗，但阿司匹林不能提高 PAD 患者的行走距离，因此目前不推荐用于有症状的 PAD 患者。氯吡格雷可用于不能耐受阿司匹林的患者，也可以作为 PAD 患者的初始治疗。到目前为止，没有证据显示联合应用阿司匹林和氯吡格雷或单用任何一种药物哪种更为有效。两药物联合目前适用于下肢动脉支架置入术后的患者。此外，口服华法林并不能降低 PAD 患者缺血性心血管事件的风险。

7. *血管扩张药物* 除运动康复外，药物治疗是间歇性跛行的另外一个重要治疗方法。在美国，用于治疗间歇性跛行的药物仅有己酮可可碱和西洛他唑。1982 年，美国最早关于己酮可可碱的研究证实可通过增加红细胞膜的变形率及降低血小板的聚集率发挥作用。己酮可可碱治疗 24 周之后无跛行距离和最大跛行距离分别增加了 45% 和 32%，而安慰剂组则分别为 23% 和 20%。虽然最初的研究证实了其有效性，但是否可用于间歇性跛行仍遭质疑。西洛他唑是较新的药物，较阿司匹林更显著地扩张血管和抗血小板的作用。西洛他唑可分别增加无跛行距离和最大跛行距离 40% 及 42%，而安慰剂则为 1% 和 －14%，这些研究显示药物可用于某些跛行患者的治疗。但在能坚持进行规律运动的患者，运动康复可更

为显著地延长步行距离。

8. 再血管化治疗　对跛行限制了日常活动的的患者来讲，应考虑行再血管化治疗如腔内或外科治疗。2005 年 ACC/AHA 的 PAD 指南建议血管腔内治疗用于药物治疗或运动治疗无效或有较高的利益风险比的患者。血管腔内治疗包括经皮血管成形术、支架置入术、覆膜支架置入术、斑块切除术及冷冻治疗。一般情况下，支架或者经皮血管成形术主要用于短的、局限性狭窄病变的治疗，长病变则需要外科治疗。但是随着腔内技术的进展以及临床经验的积累，更为复杂的操作比如长病变、流出道病变现在也可进行腔内治疗。

外科治疗的指征与腔内治疗相同。当两者都适用时，腔内治疗的风险相对较低。选择腔内治疗还是外科手术取决于年龄、合并症以及病变类型(TASC 病变分类)。外科手术一般适用于血管解剖位置比较好、可获得更好的临床效果以及外科手术的心血管危险性较低的患者。

9. 运动康复的效果　与药物治疗和外科手术不同的是，运动康复可明显改善 PAD 患者的跛行症状、降低死亡率和并发症。运动康复可改善 PAD 患者的跛行痛。对在 1966—1993 年进行的 21 个研究进行荟萃分析显示，运动康复后运动平板上平均跛行痛发生时间可延长 179%，无症状步行距离可从 126 米延长到 351 米。最大跛行距离可提高 122%，从 326 米延长到 723 米。

很多机制可解释运动康复后无跛行距离和最大跛行距离的延长，这些机制包括运动后下肢肌肉血流增加、血流重新分布更为合理、氧气利用更为有效，由于氧化酶水平的升高，血液流变性的改善，有氧代谢需求的降低，继而提高运动效率。这些因素的综合变化导致步行距离延长，运动康复带来的信心可进一步提高其有效性。其中最重要的机制是血流动力学和运动对有症状患者下肢的酶适应性改变。

虽然运动康复可延长运动平板上无症状步行距离，但研究结果不尽相同，比如无症状步行距离可增加 73%～746%，最大跛行距离则可增加 61%～765%，不同的运动项目(如运动强度、运动时间及运动周期等不同)可产生不同的结果。

另外一项荟萃分析则评价了不同的运动参数对康复效果的影响。如表 80-4 所示，六项指标分别为：①每次运行时间；②每周运动次数；③运动康复持续时间(周)；④运动终点设置(无疼痛行走或接近最大跛行时间)；⑤运动类型(步行或混合性运动)；⑥督导程度。除督导程度外，其他的运动康复要素对跛行距离均有显著的影响，比如运动至接近最大跛行痛的效果要好于运动至出现跛行。单次运动时间长、运动频率高、疗程长及单纯行走锻炼的患者效果要好于单次运动时间短、运动频率低、疗程短及混合性运动康复计划的患者。家庭运动联合有督导的运动不会有额外获益。多因素相关分析显示在可以改善跛行症状的 5 个要素中只有 3 项是独立的，它们分别是运动终点、康复疗程及运动的类型，这些因素可以解释 90%运动康复对运动距离影响。

**表 80-4　21 个研究中运动对跛行距离的影响**

| 运动参数 | 无症状行走距离的变化(米)* | 最大跛行距离的变化(米)* |
|---|---|---|
| 每次运动时间 | | |
| ≤30 分钟/次($n=8$) | 143±163# | 144±419## |
| >30 分钟/次($n=6$) | 314±172# | 653±364## |
| 运动频率 | | |
| <3 次/周($n=7$) | 178±130# | 249±349# |
| ≥3 次/周($n=11$) | 271±221# | 541±263# |
| 运动疗程 | | |
| <26 周($n=10$) | 132±159## | 275±228## |
| ≥26 周($n=11$) | 346±162## | 518±409## |

（续 表）

| 运动参数 | 无症状行走距离的变化(米)* | 最大跛行距离的变化(米)* |
|---|---|---|
| 运动终点设置 | | |
| 无痛行走($n$=15) | 105±91## | 195±78## |
| 接近最大疼痛($n$=6) | 350±246## | 607±427## |
| 运动类型 | | |
| 步行($n$=6) | 294±290# | 512±483# |
| 混合运动($n$=15) | 152±158# | 287±127# |
| 督导程度 | | |
| 督导训练($n$=11) | 238±120 | 449±292 |
| 家庭训练和督导训练结合(n=8) | 208±198 | 339±472 |

*指校正其他五项运动参数后的无症状行走距离和最大跛行距离的变化，以均数±标准差表示；#组间比较 $P\leqslant 0.05$；## $P\leqslant 0.01$

（摘自 Gardner AW，Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain：a mete-analysis. JAMA. 1995；274：975.）

10. 建议间歇性跛行的患者进行运动训练 间断步行到可安全耐受的最大跛行症状，可有效改善跛行症状最少6个月。虽然每次运动的时间和每周运动的频率并不是独立的预测因素，但PAD患者应至少每次运动30分钟，每周运动3次，该运动强度显著好于更低的剂量的运动。表80-5是对PAD患者运动建议的简要汇总。

表 80-5 PAD 患者的运动康复建议

| 运动要素 | 运动目标 |
|---|---|
| 运动频率 | 每周3次 |
| 运动强度 | 起始运动强度为峰运动能力的50%，康复训练后争取达到80%峰运动能力 |
| 运动模式 | 负重运动(步行或者爬楼梯)，非负重运动如骑车训练可用于热身及恢复 |
| 运动方法 | 间断步行至跛行痛3分(疼痛评分为4分制) |
| 训练时间 | 至少6个月 |

（摘自 Gardner AW. Guidelines for developing an exercise program for elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. Clin Geriatr. 1995；3：41）

## 七、预 防

PAD患者的危险因素与CAD患者相同，包括吸烟、种族(非白种人)、糖尿病、年龄、收缩压、体重指数、LDL-ch、总胆固醇、肌酐以及用力肺活量，积极进行危险因素的控制将对预防PAD及延缓其进展有益。

此外，血液流变学以及凝血因素也在很大程度上影响PAD的进展。血流剪切力增加和红细胞聚集会增加PAD的患病风险。纤维蛋白原是心脑血管病的独立危险因素，纤溶异常如凝血酶原活化抑制物升高与缺血性心脏病有关，因此纤维蛋白原及凝血酶活化抑制物可能是PAD的独立危险因素。大量研究证实，运动均可有效降低正常人群及PAD患者的血流剪切力、红细胞聚集率、纤维蛋白原水平并增加纤溶活性，因此运动除可改善PAD的危险因素如血脂紊乱、高血压和肥胖外，还可改善血液流变学指标及凝血功能。此外，运动能力与ABI值相关，提高运动能力有可能延缓PAD的进展。

## 八、结 论

PAD是老年人重要的健康问题，且发病率将逐渐升高。建议对无症状或有间歇性跛行的

PAD患者行保守治疗，如控制危险因素和提高运动能力，严重的PAD患者则需行下肢的再血管化治疗。运动康复可有效提高间歇性跛行患者的运动能力，其主要益处体现在可延长运动平板检测中的无症状运动时间和最大跛行距离。今后的研究应集中在运动康复对其他功能预后的影响上，比如更能体现日常活动的次级量运动的变化、运动经济学、平衡能力、运动方案的灵活性以及下肢肌力的变化。这些数据将有助于增加对运动康复的全面认识。

## 参考文献


[1] Criqui MH, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheralarterial disease. N Engl J Med. 1992;326:381.

[2] Fowkes FG. Epidemiological research on peripheral vascular disease. J Clin Epidemiol. 2001;54:863.

[3] Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. JAMA. 1995;274:975.

[4] Gardner AW, et al. Progressive versus single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. Med Sci Sports Exerc. 1991;23:402.

[5] Gardner AW, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2001;49:755.

[6] Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW, et al. Medical treatment of peripheral arterial disease. JAMA. 2006; 295: 547.

[7] Hiatt WR, et al. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. Circulation. 1990;81:602.

[8] Hiatt WR, et al. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. Vasc Med. 2005;10:207.

[9] Hirsch AT, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA. 2001;286:1317.

[10] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for patients with peripheral arterial disease. Circulation. 2006; 113(11): e463-e654.

[11] McDermott MM, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. JAMA. 2001; 286: 1599.

[12] McKenna M, et al. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. Atherosclerosis. 1991;87:119.

[13] Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a 6-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. J Am Geriatr Soc. 1998;46:706.

[14] Norgren L, et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45:S5.

[15] Pentecost MJ, et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. Circulation. 1994; 89:511.

[16] Rutherford RB. Standards for evaluating results of interventional therapy for peripheral vascular disease. Circulation 1991;83(2suppl):I6.

[17] Stewart KJ, et al. Exercise training for claudication. N Engl J Med. 2002; 347: 1941.

[18] Weitz JI, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. Circulation. 1996; 94: 3026.

# 第81章　高血压病

原著　Mark A. Supiano
译者　徐　浩

哈兹德老年医学

## 一、前　言

高血压已成为对全球死亡率影响最大的危险因素，是全球疾病负担的第三大主要原因——损失6400万残疾调整寿命年(DALY)。随着全球的老龄化，增龄相关的血压升高正逐渐成为一个巨大的公共卫生问题。高血压病除是公认的心血管病和脑卒中的危险因素外，也是引发慢性肾病、心房纤颤、充血性心力衰竭(CHF，包括舒张功能不全)和认知功能障碍的一个重要危险因素——相对危险度均在2.0～4.0。对于65岁老人，如果收缩压降低10mmHg/舒张压降低5mmHg，可使心肌梗死、脑卒中、CHF的发病率即分别降低25%、40%和50%，死亡率总体下降10%～20%。尽管如此，目前高血压病的控制率仍然非常低，尤其是老年女性患者。以上数据除了说明高血压病的重要性外，也迫使我们努力提高增龄相关血压升高发病机制的认识水平，以期对进一步改进高血压病防控体系有所裨益。

## 二、流行病学

虽然血压升高不是衰老过程的必然现象，但随年龄增长，血压升高及高血压病患病率增加却是毋庸置疑的。国立健康与营养流行病学调查证实，在老年美国人中高血压病普遍存在。根据这项研究中高血压病的定义——3次血压读数取平均值，收缩压≥140mmHg和(或)舒张压≥90mmHg，或者正在接受抗高血压药物治疗者——65岁以上人群中，高血压病的患病率达50%～75%。对于75岁以上女性而言，高血压病患病率超过75%。需注意的是，在不同年龄间高血压病的患病率存在年龄-性别的交互作用。在年轻人群当中，男性患病率较高，而在女性绝经期后，其发病率超过男性。

还有一种流行病学研究方法用于评估患者一生中罹患高血压病的风险，弗明翰心脏研究发现，对年龄55岁血压正常的男、女受试者随访20～25年及以上，在其余生中有近85%的人罹患1级以上的高血压病。

## 三、分　级

在国立高血压预防、检测、评价和治疗联合委员会(JNC)最新公布的高血压病分级中，没有针对年龄因素进行调整。JNC第7版(JNC 7)指南中的这一分级综合了最近的研究证据，即血压水平自115/75mmHg开始，其与心血管疾病危险的相关性是连续的，因而分级中包括了高血压前期(120～139/80～89mmHg)。此外，以往分级中的“单纯收缩期高血压”也从最新的指南分型体系中删除。在高血压分级表格中，用于划分每期高血压的收缩压和舒张压水平之间的连词也由“和”变成了“或”。鉴于单纯舒张期高血压在老年人群中很少见，仅根据收缩压水平就可能对老年高血压患者进行正确地分级(即高血压1级，收缩压140～159mmHg；高血压2级，收缩压≥160mmHg)。

## 四、病理生理特征

如果不考虑初发年龄，原发性高血压的病因很难用单一因素去解释。然而，许多与年龄相关的生理变化(表81-1)却有助于解释增龄相关的血压升高及高血压病患病率的增加。除此之外，

肥胖(特别是向心性肥胖)、久坐、高盐饮食等生活方式因素也是老年人群中普遍存在的引发高血压病的危险因素。

在维持连续、充足脑灌注同时血压保持在正常范围内的稳态调节需要许多具有相互作用的、复杂生理系统的动态协调。尽管以上系统存在增龄相关的生理变化,但老年人在休息状态下通常不难维持血压水平及脑灌注的平衡。然而,当直立位、餐后或应用某些血管扩张药时,血容量就会发生变化,这种平衡就可能被打乱,老年患者常不能适应这种变化,因而出现血压下降和脑灌注不足。

表 81-1　导致血压升高的增龄相关生理改变

| |
|---|
| 动脉硬化 |
| 压力感受器敏感度下降 |
| 交感神经系统活性增加 |
| α、β 肾上腺素能受体反应性下降 |
| 内皮功能障碍 |
| 钠负荷排除能力降低(钠敏感性) |
| 血浆肾素活性降低 |
| 胰岛素(对糖类代谢效应)抵抗 |
| 向心性肥胖 |

动脉硬化(尤其是大动脉硬化)是老年高血压病最典型的病理生理特征。它与周围血管阻力增加直接相关,是老年人群中高血压病的特征性变化。除年龄和体重指数(BMI)外,胰岛素抵抗也可能与动脉硬化独立相关。动脉硬化与老年患者常见的高血压类型有密切的联系,即收缩期高血压伴脉压增大。

除了这种动脉结构的变化外,血管阻力的调节还受到自主神经系统及血管内皮增龄改变的影响。随着年龄增长,动脉压力感受器的敏感性下降,并通过两种重要途径影响血管阻力的调节。第一、血压变化较大时会刺激压力感受器,引发心率适度的代偿反应以维持血压相对恒定。随年龄增长,压力感受器敏感度下降,因而血压的变异度增加。第二,压力感受器敏感性下降会导致特定血压水平下的交感神经系统活性增强。交感神经活性随年龄增长而增加的关系已经被多个研究所证实:随年龄增长血浆中去甲肾上腺素水平、去甲肾上腺素释放率升高(来自示踪动力学研究结果),肌肉交感神经的活性增加。如果交感神经系统活性增加没有引起相应的肾上腺素能受体反应性下降,那么心血管肾上腺素能反应的净效应也必然会增加。然而很多研究证实,随年龄增长,β肾上腺素能受体的变时、变力、血管反应及 α 肾上腺素能血管收缩反应都会降低。因此,对血压在正常范围内的老年人而言,交感神经系统活性的增加不能使血管张力明显增加,似乎不能解释增龄相关的血压升高。相比之下,在老年高血压人群中,动脉 α 肾上腺素能受体反应性增高与其高水平的交感神经系统活性相关,而这可能是引起他们血压升高的原因。

血管内皮对血管阻力的调节同样也受年龄影响。研究表明,内皮功能障碍常伴随衰老及高血压病出现,表现为内皮源性氧化亚氮(NO)产生减少。由 NO 介导的血管舒张功能受损是增龄相关外周血管阻力增加的潜在因素之一。

增龄相关的肾功能改变,尤其是肾脏调节钠平衡方面的变化,可能也是血压升高的原因。肾脏血流量和肾小球滤过率的下降使老年人排除钠负荷的能力受损,进而导致钠潴留,这或许可以部分解释老年高血压患者中多数(可能高达 2/3)具有盐敏感性的特点。盐敏感性定义为高钠饮食时的平均动脉压较低钠饮食时增加 5mmHg 以上。

衰老还会影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统,进而导致血压升高和钠敏感性。通常,老年高血压患者以血浆肾素活性较低为特点。众所周知,原发性醛固酮增多症是继发性高血压的原因之一,除此之外,醛固酮在增龄相关血压升高中的作用也是当前的研究热点。对正常血压者的研究表明,生理范围内的血浆醛固酮水平和未来发展为高血压有直接关系。由于高醛固酮水平还与向心性肥胖、血管硬化、压力感受器敏感性下降、内皮功能损伤、胰岛素抵抗、钠敏感性有关,因此醛固酮很可能是这些生理特征增龄改变导致血压升高的一元化解释。

血糖稳态的异常,尤其是胰岛素(对糖类代谢效应)抵抗,与增龄和高血压病显著相关。胰岛素抵抗与肥胖、向心性肥胖(一般以腰围增加来判定)、高脂血症、高血压病一起称为代谢综合征。有研究表明,在严格控制肥胖、向心性肥胖、缺乏体力

活动和高血压等混杂因素后，年龄和胰岛素抵抗并非独立相关。因此，虽然很多老年高血压患者会有胰岛素抵抗，有些人出现糖耐量受损（尚未达到2型糖尿病诊断标准），但单纯增龄相关的胰岛素抵抗似乎并不是导致老年人血压升高的直接因素。

## 五、诊断性评价

### （一）血压测量注意事项

对老年高血压患者的诊断性评价，首要和最关键的一步就是准确测量血压。除了标准操作规程中所要求的袖带大小和血压计类型外，还有许多准确测量血压的相关因素值得重视。

第一，血压值在老年人中变异度较大，所以那句“高血压病绝不能仅凭一次血压值增高来诊断”的经典论述在老年人中尤其适用。很多研究表明，老年人中高血压病的误诊率相当高。例如，在老年收缩期高血压项目（Systolic Hypertension in the Elderly Program）入选患者时，高达1/3已接受降压治疗的研究对象在撤除其降压药后达不到入选该研究的血压标准。因此，老年高血压病的诊断应当根据3次非同日测量、至少9次血压读数的平均值来判定。

第二，动脉僵硬度的程度和听诊无音间隙存在与否明显相关。因此，如果血压计袖带开始充气时没有使压力达到患者真实收缩压以上，而是落在了其听诊无音间隙的范围之内，那么该患者的收缩压就会被低估。血压测量者可以在血压计袖带放气时，通过触摸感知桡动脉的第一次搏动，以确保测量到的是收缩压的真实值。

第三，虽然与高血压的诊断分级没有直接关系，但血压测量时还有一个重要因素，就是一定要获得平卧位与直立位的血压值，以确定是否存在直立性（体位性）低血压。常用的直立性低血压的定义为：从平卧位到直立位后最初数分钟内的收缩压较平卧位下降20mmHg以上。卧位时收缩压升高是直立性低血压最强的预测因子之一。直立性低血压的存在是跌倒的一个重要危险因素，几乎所有的降压治疗都会使其加重。因此，在最初就诊及降压治疗过程中识别出那些直立性低血压的患者尤为重要。

第四，有些人在诊室测量的血压值显著高于家中自测的血压值，通常称为“白大衣高血压”。对于这些个体而言，有必要应用适当校准的血压计再次认真获取家中自测值，或采用24h动态血压监测以进一步评价。24h动态血压监测相比之下更有优势，它还能够获得白天、夜间以及全天的血压平均值；能提供较准确的血压负荷值，后者与靶器官损害指标密切相关；昼夜血压节律变化对那些夜间血压较白天血压下降不足10%的患者很有价值，这部分人称为“非勺形节律者”，较那些正常“勺形节律”的高血压患者心血管疾病危险明显增加。

关于血压测量最后一点要强调的是，相比舒张压而言，收缩压是心血管疾病更重要的危险因素。而且，脉压（收缩压和舒张压的差值）作为心血管病危险因素之一，其重要性似乎还要超过收缩压或舒张压。从上述血管硬化的病理生理变化来看，不论收缩压还是脉压的增加都与血管僵硬度增加有关。

### （二）评价

与年轻患者相似，超过90%的老年高血压患者为原发性高血压。在年轻患者中根据标准指南对继发性和可逆因素所致高血压的诊断性评价对老年人群也同样适用。但在老年患者中有许多因素值得特别注意：第一，由于老年高血压患者中绝大多数为收缩期高血压，对那些以舒张压升高为主的老年患者应进行仔细的评价，并重点围绕肾血管性因素进行检查，尤其对于那些起病相对突然的舒张期高血压患者；第二，老年人往往服用大量的药物，其中有一些可能造成血压升高，应详细了解患者接受药物治疗的情况，以了解可能的药物因素，如皮质激素和非甾体类抗炎药，包括环氧合酶-2（COX-2）抑制药；第三，在老年高血压人群中，睡眠呼吸暂停的患病率较高，这或许是引起血压升高的一个重要病理生理机制；第四，虽然嗜铬细胞瘤的发病率很低，但一项尸检研究表明，嗜铬细胞瘤的发病率随年龄增长而增加。

### （三）靶器官损伤和危险因素评估

对患者的评价还应当包括靶器官损伤的判定、心血管危险因素的评估以及并存疾病的确认，这些都会影响到降压药物的选择。当判定高血压相关靶器官损伤程度时，可能会受同时存在的年龄相关、疾病相关混杂因素的影响。在高血压患者的评估中，是否有肾损害证据、蛋白尿、高血压

性视网膜改变、心电图异常或左心室肥大相当重要，对总体心血管危险因素(包括吸烟史、饮酒量、盐和脂肪的摄入量、体力活动大小)的评估也不可或缺。此外，老年高血压患者还常与其他几种异常状态并存而被称为代谢综合征。因此，确定患者是否并存腹型肥胖、胰岛素抵抗、糖耐量受损或者已诊断的2型糖尿病、高脂血症等临床情况，并将其纳入到高血压的诊断性评价中非常重要。

## 六、治疗方法

### (一)治疗效果

通过对老年高血压患者大量随机安慰剂对照临床试验的荟萃分析证实，降压治疗可以明显降低心脑血管疾病的发病率和病死率，且安全性良好。有效地降压治疗可使死亡、卒中、心肌梗死的发生率分别减少12%～25%，35%和25%，发展为慢性肾病和充血性心力衰竭的概率也明显降低。此外，降压治疗还可能与延缓痴呆进展有关。根据合并其他危险因素的情况，如果收缩压降低12mmHg，那么10年内每治疗9个高危患者或81个低危患者就可以使1人免于死亡。鉴于以上原因，在老年人群中进行降压治疗安全有效已达成共识。

### (二)治疗目标和血压监测

按照一般的老年医学原则，根据不同患者确定个体化的治疗目标非常重要。对于无糖尿病或慢性肾病的患者，推荐治疗目标为收缩压降至140mmHg以下，舒张压降至90mmHg以下，尽可能选择不良反应最小、对生活质量没有影响的降压药。对于伴有糖尿病或慢性肾病的患者，收缩压应该控制在130mmHg以下。由于最主要的危险因素是收缩压水平(常伴有脉压增大)，因此降压治疗的首要目的是收缩压达标而不过分降低舒张压(比如70mmHg以下)。

对于所有的降压药物而言，最常见的治疗相关不良反应就是直立性低血压。患者可以表现为无明显原因的乏力或疲倦等不典型症状，而不一定有显著的直立性头昏或眩晕。因此，老年患者的血压下降不宜过快，并且血压监测时需要测量卧、立位血压。如果患者坐位时收缩压控制在140mmHg以下时出现了直立性低血压，医生就要谨慎地考虑调整降压目标，而且应更加关注该患者的立位血压。从整体观来讲这显得尤为重要，可以最大限度地减少患者跌倒的风险。

如果患者血压显著升高而并无真正的高血压急症表现(如靶器官损害征象、高血压脑病、颅内出血、急性心力衰竭伴肺水肿、夹层主动脉瘤或不稳定性心绞痛)时，过快降低血压至正常值是不必要甚至是有害的。对于这类患者血压控制的适宜目标为160mmHg。另外，药物剂量调整或增加新的降压药都应该循序渐进，以避免过度治疗。同样，当患者已经达到其治疗目标，且治疗方案较稳定，对其是否需要维持原方案也应当定期进行评估。在降压药撤减过程中仔细监测血压变化，尤其是很好地改善生活方式以后，有些患者可以把降压药减量或停用。

### (三)调整生活方式

前面章节已谈到，典型老年高血压患者具有超重、久坐和盐敏感等生理特征，而生活方式调整直接作用于这几个特点，能起到有效降压的作用。除此之外，关注生活方式调整的另一原因是由于它是药物疗法的辅助治疗方式、能够促进其他心血管危险因素(如血脂)的改善、与其他临床结局获益有关(特别是运动)，而且不良反应最小。对于不伴糖尿病的一级高血压(收缩压在140～160mmHg)患者而言，治疗指南中推荐的第一步就是适当地进行生活方式干预6个月。多因素生活方式干预的随机对照试验表明，干预组在血压的降低及维持方面优于对照组。对105个类似研究进行的荟萃分析(虽然很少单纯针对老年患者)证实了减重、有氧运动、降低钠盐摄入和限制饮酒量的总体获益。每一种生活方式的改善均可使收缩压平均降低5mmHg，与单一降压药所达到的疗效相当。

老年高血压非药物干预试验(TONE)旨在观察老年高血压患者限制钠盐摄入和减轻体重的作用。在这项研究中，干预组饮食中钠盐摄入量和体重虽然仅适度降低(平均40mmol/d和4kg)，但需重新启动降压治疗的患者却较对照组降低了30%。

### (四)药物治疗

1. 概述 现有证据支持降压药选择的两大原则：第一，血压降低的水平比应用何种药物更为重要；第二，各个种类的降压药对老年高血压患者

均有效。根据以上原则，初始降压药的选择应当基于患者的个体差异而定。例如，药物的选择取决于患者是单纯高血压病，还是并存其他疾病。并存的疾病常决定了何种降压药最理想[如伴有2型糖尿病或慢性心力衰竭的高血压患者，最佳选择是血管紧张素转化酶(ACE)抑制药]。除了以上因素，产生不良反应可能性最小的药物应优先考虑。所以一般来讲，中枢性降压药、直接血管扩张药在老年高血压患者中应尽量避免使用，因为前者常担心其中枢神经系统镇静作用，后者则与显著直立性低血压有关。此外，应注意尽量选择每日仅需服用一次的药物，以提高患者依从性，避免与该患者服用的其他药物发生相互作用。

在JNC 7报告中给出了高血压的阶梯治疗方法。前文已就高血压的分级进行了讨论，其中高血压前期值得一提，因为这一类型作为未来发生高血压的危险因素和决定因素，其重要性会引起更多关注。治疗推荐随后根据有无强制性适应证(如糖尿病、心力衰竭和慢性肾病)而进行了分层。如果不存在这些并存疾病，指南中根据患者高血压的分级及严重程度提出了初始治疗的一般建议。对于1级高血压患者采用6个月改善生活方式的干预策略后血压不能达标者，噻嗪类利尿药是最常推荐的初始降压药物。对于1级高血压的一般治疗建议总结见表81-2。2级高血压患者几乎都需要至少2种药物以控制血压，其中之一通常为噻嗪类利尿药，另一种降压药的选择或者根据强制性适应证，或者是与首选药物具有协同作用的药物(如噻嗪类利尿药联用ACE抑制药)。需要注意的是，不管选择何种药物，起始剂量要减小，并逐渐进行剂量滴定。

表81-2　1级高血压的一般治疗建议

| |
|---|
| 启动非药物疗法的生活方式干预(减重、运动、限盐)6个月 |
| 治疗目标为收缩压降低至140mmHg以下 |
| 如果血压不达标，考虑小剂量噻嗪类利尿药作为首选降压药 |
| 根据患者个体差异选择降压药 |
| 如果应用单药血压不达标，考虑与小剂量的其他一种或多种降压药联用 |
| 在启动降压药物治疗时，从常规剂量一半开始，逐渐增加剂量，并且继续非药物疗法 |
| 如果不能避免不良反应(如直立性低血压)，血压下降不宜过快 |

在对每一类主要降压药进行简述前，还有3个需要考虑的因素：①β受体阻滞药不再被推荐为初始降压药物，尤其是老年患者。前已述及，由于增龄相关的交感神经系统功能改变，老年患者对β受体兴奋药的激动效应反应不佳。除了这种生理上的解释外，一项荟萃分析结果表明，除非有强制适应证，β受体阻滞药不应作为老年患者(60岁以上)一线降压药物。尽管β受体阻滞药在年轻患者人群中与其他降压药同样有效，但却不适用于老年患者，因其增加了死亡、卒中或心肌梗死复合终点的风险。②虽然阶梯治疗提供了总体建议，但患者的具体情况会直接影响到其依从性，也应当予以考虑。例如，噻嗪类利尿药虽然是一线降压药，但其用药坚持率比血管紧张素受体阻断药要低。和其他任何处方药一样，费用、方案的简易性以及有无不良反应都是影响服药依从性的重要因素。③尤其对于2级高血压患者，现有资料表明，固定、小剂量复方制剂可能有助于改善临床结局。虽然将多种药物制成单一制剂的概念可能有悖于老年患者避免使用多种药物的一般原则，但这种方法却似乎可以提高临床疗效、减少不良反应发生率。例如，由4种降压药(噻嗪类利尿药、钙拮抗药、ACE抑制药和β受体阻滞药)组成的一种固定剂量复方制剂，每种成分的剂量仅相当于其单药降压初始剂量的1/4，其控制血压的效果却优于单用通常剂量的该复方中的任何一种药物。这一结果表明，如果患者采用第一种降压药物的起始剂量后血压未达标，加用小剂量的第二种降压药要比第一种降压药滴定剂量更为理想。

2. 噻嗪类利尿药　表81-3从老年患者角度总结了几大类主要降压药的优缺点。噻嗪类降压药之所以成为大多数老年患者优先考虑的初始降压药物有很多原因。最主要的病理生理学解释是利尿药已证实降低收缩压比舒张压更明显，相比其他降压药来讲收缩压降低幅度更大。而且，多数大样本随机对照试验中治疗组选用了一种噻嗪类利尿药，因而有充足的临床结局资料证实其在老年高血压人群中的有效性。噻嗪类利尿药的其他优势包括价格低廉、每日服用1次及不良反应

较少。最常见的药物不良反应是代谢异常，尤其是低血钾、高尿酸血症和糖耐量受损、尿频或尿失禁。由于这些不良反应在低剂量时很少见，而超过 50mg 其降压效应即达平台期，因此 12.5mg 氢氯噻嗪或其相当剂量被推荐为初始剂量，50mg 被认为是最大剂量。最后，噻嗪类利尿药和其他大多数常用降压药有良好的协同作用，因此，如有必要，在噻嗪类利尿药基础上加用第二种药物是合理的组合方法。

非噻嗪类利尿药研究较少。鉴于噻嗪类利尿药的常见不良反应之一是低血钾，而保持血钾水平正常有助于控制血压水平，因此开发了一些噻嗪联合保钾利尿药（如阿米洛利或氨苯蝶啶）的复方制剂。由于醛固酮的生理效应与表 81-1 所列出的引起血压升高的增龄相关因素有相似之处，醛固酮受体拮抗药（螺内酯或依普利酮）也可以考虑应用。

表 81-3 针对老年患者不同种类降压药的优缺点

| 降压药种类 | 潜在优点 | 潜在缺点 | 推荐应用的临床情况 | 不推荐应用或需要监测的临床情况 |
|---|---|---|---|---|
| 噻嗪类利尿药 | 临床试验证实<br>降低收缩压比舒张压更明显<br>改善骨密度<br>价格便宜 | 代谢异常（如低血钾）<br>尿频 | 收缩期高血压 | 低钠血症<br>痛风 |
| ACE 抑制药和血管紧张素受体拮抗药 | 无 CNS 效应<br>保护肾功能<br>减少蛋白尿 | 高血钾，咳嗽 | CHF，2 型糖尿病 | 肾功能不全或肾动脉狭窄 |
| 钙通道阻滞药 | 临床试验证实<br>无 CNS 效应或代谢不良反应 | 外周水肿，便秘，心脏阻滞 | 收缩期高血压<br>冠状动脉疾病 | 左心室功能不全 |
| β 肾上腺素能受体阻滞药 | 无，不推荐作为单药治疗 | 可能增加外周血管阻力<br>代谢异常<br>CNS 效应 | 心肌梗死后 | COPD，周围血管疾病，心脏阻滞，糖耐量减低，2 型糖尿病，高脂血症，抑郁 |
| α 肾上腺素能受体阻滞药 | 改善 BPH 的尿路症状 | 作为单药治疗，较噻嗪类利尿药增加 CHF 住院率 | 前列腺疾病 | 左心室功能不全 |

ACE. 血管紧张素转化酶；COPD. 慢性阻塞性肺病；CHF. 充血性心力衰竭；CNS. 中枢神经系统；BPH. 良性前列腺增生

3. *血管紧张素转化酶抑制药及血管紧张素受体拮抗药*　ACE 抑制药和血管紧张素受体拮抗药可作为初始降压治疗的理想替代选择，或作为第二种降压药与噻嗪类利尿药联合应用。其优点包括无中枢神经系统效应或代谢不良反应、总体不良反应少等。该类药也经常用于推荐适应证——合并 2 型糖尿病或收缩功能不全的患者。选择 ACE 抑制药和血管紧张素受体拮抗药的另一个原因在于该类药在许多临床情况下具有保护肾功能、减少尿蛋白的作用。

4. *钙通道阻断药*　所有三类钙通道阻断药均证实对老年高血压患者有效，其减少外周血管阻力的作用机制及无显著中枢神经系统效应和代谢不良反应非常适合老年患者的特点。这些药物随增龄相关的药动学改变（清除减慢和血药浓度增加）意味着在老年患者需要较低的剂量。长效二氢吡啶类钙拮抗药在随机对照试验中应用最为广泛，并已证实在老年患者中的有效性。

5. 肾上腺素能受体拮抗药　如前所述，对于无并发症的老年高血压患者，β受体阻滞药并不是单药治疗的理想选择，而应该用于有强制适应证的患者，即有心肌梗死病史患者的二级预防或有收缩功能不全的一些患者。

许多观察不支持α1受体阻滞药作为老年高血压患者的一线治疗。除了易产生直立性低血压外，在降压降脂预防心脏病发作试验（ALLHAT）中接受α1受体阻滞药作为单药治疗的受试者因CHF住院的风险是随机分配至利尿药组患者的2倍。基于这些观察结果，α1受体阻滞药作为单药治疗仅适用于伴有良性前列腺增生症状的男性患者，或者与另一种降压药物联合使用。

**（五）影响血压达标的因素**

高血压病作为一种慢性病还不能治愈，因此有效地降压治疗需坚持终身服药。正因为此，如何提高患者服药率和依从性尤为重要。推荐的方法包括给病人提供宣教材料，对饮食、运动方式的明确指导，以及开具每天1次的降压药，以提高患者依从性。有些患者可以通过在家自行血压监测反馈的信息中获益，但这种方法的有效性尚待证实。另一个因素是老年患者常合并2种或2种以上的其他慢性疾病，同时处理这些合并疾病时的复杂性是极大的挑战。例如在治疗一位虚弱的老年患者时，就应该确定优先考虑哪个指南、或者这个指南是否还适合该患者的临床状况。

除去这些患者特异性的因素外，在医疗服务体系中还发现很多妨碍老年患者血压控制达标率的因素。诊断不足、治疗不足、血压控制不佳在老年患者中尤为常见，其原因涉及就诊受限、缺乏服务的团队意识、患者就诊次数不足及医疗保险系统等。医生因素——患者血压不达标时未调整治疗方案——也会导致这种情况，而对当前指南及JNC 7推荐血压目标值了解不够是潜在原因之一。TONE研究结果提示，在高血压人群中，指南推荐的噻嗪类利尿药总体应用不足。而且，许多医生高估了自己遵循指南的程度以及其患者血压达标的比例。然而，单纯进行教育可能并不是改变医生这种观念的有效方法。高龄易损患者评估服务（ACOVE）项目证实，高血压是这部分人群中质量指标未达标的几种疾病之一。一些质量改进策略已证实可以有效地改善高血压管理。这方面最有效的策略包括多学科团队方法（安排团队中一名非医生成员承担管理责任），家庭血压监测以及患者教育。因而，在质量改进项目背景下采纳老年病科方法用于高血压管理，是消除老年患者血压达标影响因素的一种有效途径。

## 七、存在问题与未来研究方向

在2007年高龄患者高血压试验（HYVET）研究完成之前，针对高血压的对照试验中很少入选80岁以上的患者。HYVET研究纳入3 845例80岁以上的高血压患者，随机分为治疗组（给予1种利尿药，必要时合用1种ACE抑制药）或安慰剂组，并对5年终点事件（脑卒中和死亡率是首要研究终点）进行随访。结果HYVET研究数据安全监测委员会因治疗组总体死亡率意外地显著降低21%而提前终止了试验。即使通过意向性治疗分析，治疗组仍然明显降低致命性和非致命性脑卒中30%，降低充血性心衰发生率64%。而且，治疗组不良事件发生率较安慰剂组更低。该试验结果清楚地表明降压治疗在80岁以上高龄患者中的显著获益，但需要强调其结果不能扩大到那些不符合该研究入选标准的虚弱老年患者。例如，该试验就排除了那些无法行走的痴呆患者。

进一步的研究方向应该提高对增龄相关血压升高机制的认识，这对预防和治疗都具有重要意义。举例来说，对血管僵硬度预测和改善因素的认识就对预防增龄相关高血压的病情进展具有重要价值。同样，虽然目前尚没有专门针对血管僵硬度的降压药，但未来高血压预防药物研发的方向可能就会把减少血管僵硬度作为其作用机制之一。

其他降压治疗的新方法可能会来自于高血压遗传机制认识的进展。根据高血压相关特异基因特征绘制该患者遗传基因表达谱能力的提高，可能会对未来选择适当的降压药提供更好的依据。药物基因组学或者个体化医学对于高血压患者的“量体裁衣”式的降压药选择显示有广阔的前景，并且还有助于解释部分治疗反应的种族间差异以及可能的增龄相关差异。

对于非勺形现象（即血压缺少夜间下降）生理机制阐释方面的进展，将有助于提高我们对这种

类型高血压、其临床意义以及应当如何治疗的认识。睡眠模式改变，尤其是睡眠呼吸暂停，与血压非勺形改变的关联程度到底有多大也是一个很有前景的研究方向。

最后，还有一些研究将进一步阐明为什么高血压是混合性痴呆(阿尔茨海默病与血管性痴呆并存)的重要危险因子。许多研究表明，降压治疗有助于防止认知功能减退、降低痴呆发生率，因此控制血压也可能会对增龄相关认知功能的维护起到良好的作用。血压升高、胰岛素抵抗以及代谢综合征其他方面的相互影响与认知功能将成为未来研究的另一个有望取得进展的领域。

## 八、总 结

本章强调的临床实践要点包括以下几点。

1. 高血压不是衰老的正常表现，但是其患病率随年龄增长稳步增加。高血压正成为一个非常重要的全球性公共卫生问题。基于高血压患病率的增加及其相关并发症的发病率及死亡率，我们应更加关注增龄相关血压升高的预防策略。

2. 老年患者主要表现为收缩期高血压，很可能与增龄相关动脉僵硬度增加有关。收缩压与脉压均与动脉僵硬度密切相关，因此成为心脑血管病最重要的危险因素。

3. 随年龄增长，血压调节系统发生改变，导致血压变异度较大。这就要求在测量准确性和高血压诊断方面应更加地谨慎。

4. 老年高血压患者的生理学特点，使其对改善生活方式治疗的反应更好。

5. 治疗的焦点应放在降低收缩压使其达标。由于主要几大类降压药均证实对老年患者人群有效，因此选择何种降压药本身相对次要，而应充分考虑合并疾病及患者特异性因素。

6. 噻嗪类利尿药对大多数患者推荐作为首选药物。如果需要将血压控制在目标值以下，应考虑联用小剂量的一种或多种降压药。

7. 在整个治疗过程中应监测患者的药物不良反应，尤其是直立性低血压。

8. 目前血压控制率还较低，尤其在老年患者人群。有必要采纳老年病科团队照护与质量改进策略相结合的系统方法，以进一步改善临床预后。

## 参考文献


[1] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med, 2008, 358: 1887-1898.

[2] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA, 2003, 289: 2560-2572.

[3] Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens, 2006, 24: 215-233.

[4] Elliott WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. J Clin Hypertens, 2006, 8: 731-737.

[5] Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. Ann Intern Med, 2006, 144: 485-495.

[6] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet, 2002, 360: 1347-1360.

[7] Forette. F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet, 1998, 352: 1347-1351.

[8] Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, et al. Antihypertensive drugs in very old people a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet, 1999, 353: 793-796.

[9] Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ, 2006, 174: 1737-1742.

[10] Langa KM, Foster NL, and Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. JAMA, 2004, 292: 2901-2908.

[11] Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. Hypertension, 1999, 34: 381-385.

[12] Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. JAMA, 2005, 294: 466-472.

[13] Mahmud A, Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents—a preliminary report. Hypertension, 2007, 49: 272-275.

[14] Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. J Am Geriatr Soc, 2007, 55: 1056-1065.

[15] Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 2823-2827.

[16] Staessen JA, Gasowski JG, Thijs L, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet, 2000, 355: 865-872.

[17] Steinman MA, Fischer MA, Shlipak MG, et al. Clinician awareness of adherence to hypertension guidelines. Am J Med, 2004, 117: 747-754.

[18] Supiano MA, Hogikyan RV, Sidani MA, et al. Sympathetic nervous system activity and alpha-adrenergic responsiveness in older hypertensive humans. Am J Physiol, 1999, 276: E519-E528.

[19] Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham heart study. JAMA, 2002, 287: 1003-1010.

[20] Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N Engl J Med, 2004, 351: 33-41.

[21] Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. Med Care, 2006, 44: 646-657.

[22] Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA, 1998, 279: 839-846.

# 第 82 章　呼吸系统的衰老

原著　Paul L. Enright
译者　罗金梅
审校　肖　毅

哈兹德老年医学

## 一、概　况

本章首先回顾了正常人群(健康的、非吸烟者)肺功能的衰老改变,主要包括肺功能试验的主要类型:静态肺容积、最大呼气流速、肺部力学、气体交换、支气管扩张药反应和非特异性气道反应。表 82-1 总结了这些变化。本章也增加了临床医生如何应用肺功能试验鉴别老年人的哮喘和慢性阻塞性肺疾病以及如何客观评价哮喘和 COPD 治疗的效果(关于这一专题参考第 83 章)。

表 82-1　衰老对肺功能的影响

| |
|---|
| 最大呼气流速下降:$FEV_1$,$FEV_1/FVC$,FEF 75% |
| FRC 和 RV 增加,VC 更低,TLC 稳定 |
| 弥散量(氧摄取)更低 |
| V/Q 不匹配导致更低的 $PO_2$ 和 $SpO_2$(但 $PCO_2$)不变 |
| 呼吸肌强度和耐力更低 |
| 胸壁更僵硬(顺应性更小) |
| 肺组织顺应性增加(肺组织回缩力的丢失) |
| 呼吸动力减少(由于低氧、高碳酸血症和阻力负荷) |
| 气道反应增加(但支气管舒张反应不变) |

FEF. 用力呼气流量;$FEV_1$. 第 1 秒的用力呼气量;FRC. 功能残气量;FVC. 用力肺活量;$PCO_2$. 二氧化碳分压;$PO_2$. 氧分压;RV. 残气量;$SpO_2$. 动脉血红蛋白氧饱和度;TLC. 肺总量;VC. 肺活量;V/Q. 通气/灌注

## 二、肺 容 积

肺总量(TLC)是指尽最大努力的主动吸气时呼吸系统内的气体的容量(同时在胸部 X 线检查中可见这些气体)。它是由最大的可活动的呼吸肌肉、肺部和胸壁的弹性回缩力决定的。TLC 和其他静态肺容积的减少称为限制性。

肺组织的弹性回缩力随着年龄的增长而减少(正如皮肤随衰老弹性变差一样),使肺部在深呼吸时更容易扩张达到 TLC。弹性回缩力的减少容易使 TLC 增加,但是,胸壁(胸腔)随着衰老而僵硬,所以虽然肺组织本身变得更容易扩张,但是最大吸气努力并不能达到更高的肺容积。因此,正常来说,TLC 在衰老的过程中通常保持不变。

当尽可能地呼出更多的气体后肺内剩下的容积被称为残气量(RV)。因为肺组织弹性回缩力随着正常的衰老过程而逐渐减少,从年轻到年老的过程中,RV 和 RV/TLC 逐渐增加。异常增高的 RV/TLC 称为过度通气,常常可以在胸部 X 线检查中见到,可在哮喘和 COPD 中发生。

肺活量是 TLC 和 RV 绝对肺容积的差值,它是指在最大努力地吸气后慢慢呼出的气体量。因为当 RV 随着衰老而增加时,TLC 是相对恒定的,所以 VC 随着年龄的增长而减小。Hutchinson 在 150 年前提出肺活量这个名词以预测病人的生命活力和寿命。许多现代的流行病学研究已经证实了他的观察。

## 三、最大呼气流速

最大呼气流速,正如肺量计法中所示,随着肺容积功能而变化,更高的肺容积有着更高的流速。用力呼气量是从深吸气开始(肺量计的第一期),最初的峰(流速)(第二期)是由肺组织和胸壁的回缩力和检查者的用力程度决定的,同时也由检查者的呼吸肌产生的胸腔正压产生的速度决定的。

当达到最大的流速，VC 最后一部分（第三期）的最大流速是由肺组织的内在特性决定的。

## 四、肺活量测定法

肺量计法是最常见的肺功能试验，而且容易被 90%的老年人接受。现代实验室的肺量计常常使用一个流速传感器，连接到微型数据处理器，在数据处理器中可以得到最佳的 1s 的用力呼气容量（$FEV_1$）、用力肺活量（FVC）和 $FEV_1$/FVC，同时也能得到预计值。$FEV_1$ 是最重要的数值，表示第 1 秒呼出的气体容积（以升为单位）。美国胸科协会制订了肺量计法和仪器准确性的指南。

气道阻塞的确定根据 $FEV_1$/FVC 比例的下降和 F-V（流速-容积）曲线朝着容积轴或者呼气的最后表示出来的凹度（图 82-1）。正常年轻人的 F-V 曲线的下降支大概是 45°（形状类似帆状），相对应的是肺内气体减少得越来越快。当一个健康成年人逐渐变老时，F-V 曲线的形状弯度更大，相对应的是在低肺容量时呼气流速的减少。即使在健康的老年人中，低肺容积时减少的流速，是小气道平均直径减小的结果。

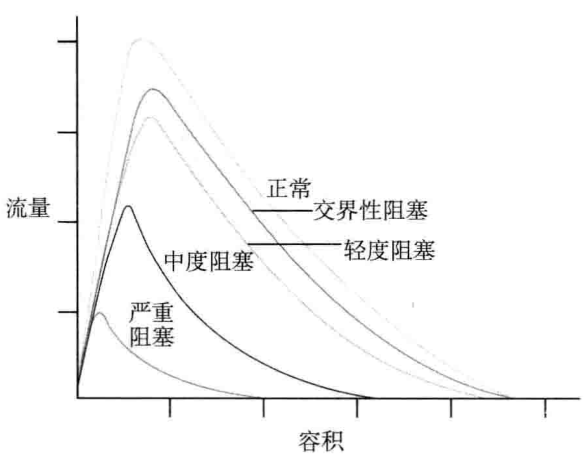



**图 82-1　阻塞程度增加时的流量-容积曲线**

Bo. 交界性阻塞（85%预计值）；Mi. 轻度阻塞（70%预计值）；Mo. 中度阻塞（60%预计值）；N. 正常（100%预计值）；Se. 严重阻塞（35%预计值）

正常的成年人每 10 年减少 1/3 的 $FEV_1$（图 82-2）。随着年龄的增长，$FEV_1$ 的下降幅度比 FVC 下降的更多，所以 $FEV_1$/FVC 同样随着衰老而下降。对于年龄＞65 岁的病人来说，当这一比值低于 0.65 通常预示着气道阻塞。

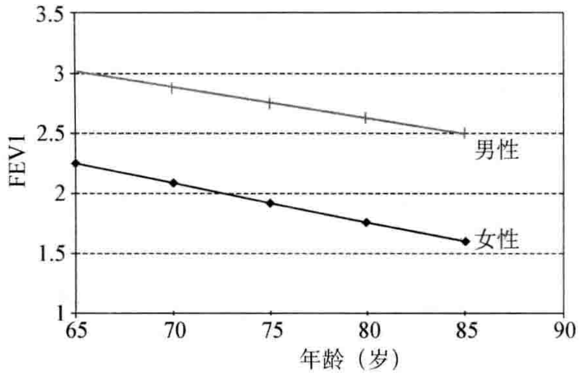



**图 82-2　即使没有肺部疾病的健康人，$FEV_1$ 随着年龄增长每年下降 30ml**

老年人 $FEV_1$ 的下降通常也有许多非肺功能的因素（表 82-2）。比较重要的因素主要有吸烟、COPD 或者哮喘、喘息综合征——所有这些都是众所周知的气道阻塞的原因（低 $FEV_1$/FVC 比值）。不能配合深吸气（限制）、肥胖、营养不良、心脏病和胸廓畸形也可使 $FEV_1$ 下降。对于同样的身高、性别和年龄，正常老年非洲裔的美国人的 FVC 和 $FEV_1$ 比正常的老年白人大约下降 12%，因此，肺量计法所涉及的方程，是人种/种族特异的（根据 NHANES Ⅲ 研究），并且是用来计算预计值的。另外，肺量计法需要动态控制呼吸，门诊经验不足的技术员常常不能获得病人最大用力呼吸的数据，从而导致分级不当。

**表 82-2　老年人中与 $FEV_1$ 下降有关的因素**

| 与气道阻塞有关的重要因素 |
|---|
| 　吸烟（目前、从前以及包/年） |
| 　肺气肿或者慢性支气管炎（COPD） |
| 　既往任何时候诊断支气管哮喘 |
| 　喘息（寒冷刺激或者部分由于寒冷刺激，白天或者夜间） |
| 　工作环境暴露于灰尘、烟雾，吸烟，或者化学物质史 |
| 与肺容积限制相关的其他因素 |
| 　劳累性呼吸困难 |
| 　肥胖或者营养失调 |
| 　高血压或者低血压 |
| 　主要导联的 ECG 异常 |
| 　凹陷性踝部水肿 |
| 　糖尿病药物治疗中 |
| 　胸部手术史 |

## 五、呼吸肌肌力

另外一个重要的呼吸功能是呼吸肌肌力和持久性。健康老年人横膈的强度大约比年轻的成年人低25%。当膈肌无力，腹部和胸壁的呼吸肌群没有足够的力量使肺组织回到休息位时，VC会下降。随着年龄的增长，胸壁的顺应性会下降，这些呼吸肌肉的负荷逐渐增加。

门诊的患者进行膈肌肌力的测量比较容易，并且费用不高。患者缓慢地呼气，然后以最大努力从口器中吸气持续2s，这个口器连接到一种压力测量器上（伴有漏气的话，波动到$-200cmH_2O$的范围间）。重复5次这样的操作，其中最大的压力称为最大吸气压力（MIP）。男性的呼吸肌的肌力更大，但是两性的呼吸肌的肌力都会随着年龄的增长而下降。健康的85岁老年男性的平均MIP比65岁的健康老年男性要下降大约30%（$65:90cmH_2O$）。MIP下降与许多因素有关，包括握力强度下降、低体质量指数（营养不良）和近期吸烟史。MIP下降常常导致FVC下降。

## 六、动脉血气

酸碱平衡常常控制得很好，因此，在健康的人群中的整个成年期，动脉的pH和$PaCO_2$（动脉血气中的二氧化碳分压）不会变化。但是，随着年龄的增长，肺通气的分布不均的增加，即使在健康的非吸烟者中，平均动脉氧分压（$PaO_2$）也会在中年时期开始下降。在65－90岁的老年人中，平均$PaO_2$会保持相对恒定，大约为海平面水平的80mmHg左右（图82-3）。

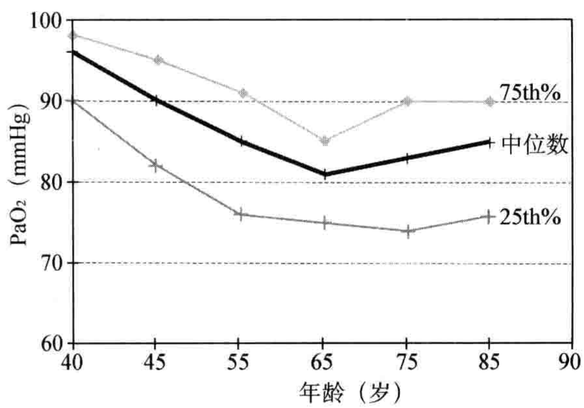



图82-3 健康人群中，中年时期动脉氧分压（$PaO_2$）随着年龄增长逐渐下降，但在65岁以后稳定

## 七、弥散量

一氧化碳的一口气弥散量试验（DLCO）常常被应用于在医院的肺功能实验室中。15min的非侵入性的DLCO试验比肺量计法更容易操作，因此在临床上有效地应用于鉴别气道阻塞和限制性功能障碍。DLCO是在10s的屏气中吸收到血液中一氧化碳的量（从一种含有0.3%CO的试验用的气体中得到的）。DLCO是衡量肺组织从环境中摄取氧气，并且向红细胞释放氧气的能力的测量值。

在有气道阻塞的吸烟者中，DLCO是衡量解剖性肺气肿程度非常好的指标，DLCO下降与CT上所表现出来的低平均的肺组织密度和解剖性肺气肿的程度下降密切相关。有气道阻塞但DLCO正常的吸烟者通常有慢性的“阻塞性”支气管炎，但是没有肺气肿；而有哮喘和临界到中度的气道阻塞的非吸烟患者可以有着正常或者更高的DLCO值（预计值的百分比）。

在健康人群中，成年人的DLCO的绝对值随着身高、年龄、性别和种族变化。同肺量计法一样，人们应用大规模的健康人群的研究所得到的参考值作为病人的预计值。在肥胖的人群中，DLCO会更高，而在贫血的病人中会下降。即使在正常人中，40岁以后，DLCO也将每年下降5%。

## 八、哮喘和COPD的鉴别诊断

因为老年人合并哮喘和COPD的发生率增高，所以两者的鉴别诊断往往比年轻人更难。老年人比中年人更有可能患COPD和心血管疾病。这两种疾病都与吸烟有关，并且都与哮喘症状类似，因此，在老年人中进行客观地肺功能（PF）检查更加有价值。

因为间断的气道阻塞是哮喘最初的生理表现，所以首先（也是费用最低的）需要进行的是肺量计法，特别是那些就诊时有症状的患者（图82-4）。如果$FEV_1/FVC$比值低于正常低限（假设已应用了合适的参考方程，且试验的质量很好），则病人有气道阻塞。阻塞的严重性程度是由$FEV_1$占预计值的百分比来决定的。人们往往会惊讶地发现，与年轻的哮喘患者比较，老年的哮喘患者有

着更严重的气道阻塞($FEV_1$ 低于预计值的50%)。

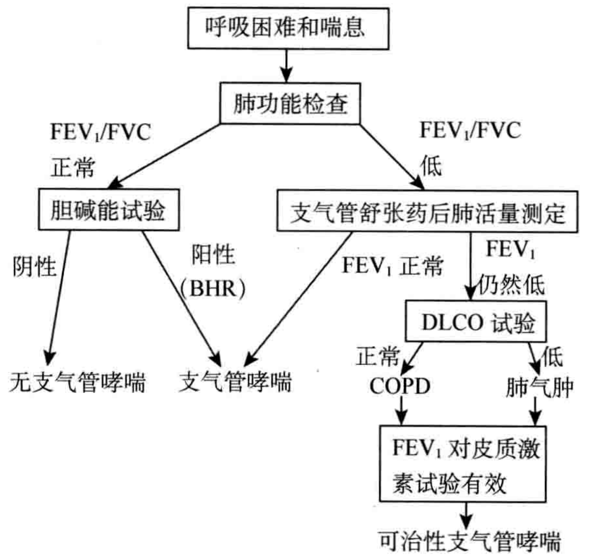



**图 82-4 在慢性或间歇性呼吸困难病人中应用肺功能试验鉴别诊断支气管哮喘和 COPD**

如果病人有气道阻塞,给予沙丁胺醇和异丙托溴铵的复合制剂后大约 45min,采用重复肺量计法(BD 后肺活量测定)。最佳的阳性(显著的)BD 反应被定义为 $FEV_1$ 或 FVC 占预计值的比值至少改善 12%(同时绝对值 0.20L)。

对于质量好的试验,BD 反应后基线的气道阻塞使对有哮喘病史的患者关于哮喘的诊断更加确定。BD 反应阴性对于诊断哮喘没有帮助(但是不能除外哮喘),因为慢性哮喘常常导致气道炎症,从而不能很快地表现出可逆性。此外,许多有吸烟史的老年患者,目前的症状提示哮喘,基线气道阻塞,"阳性"的 BD 反应,在积极治疗哮喘后仍然有一些"固定性"阻塞(低 $FEV_1$)。有些指南将其作为 COPD 的证据。

有些患者病史提示哮喘,但是支气管扩张试验前后的肺活量可能是正常的。这种患者应该在症状出现后复查肺活量,但是,乙酰甲胆碱激发试验(MCT)或者呼出气的氧化亚氮(eNO)可以很快并安全地发现气道高反应性(MCT)或者哮喘的嗜酸性气道炎症的特点。当哮喘中度可疑时,MCT 同样有着理想的临床有效性。增高的 PC-20(16mg/ml)提示诊断哮喘的高度不可能性,PC-20 下降(低于 4mg/ml),同时有哮喘样的症状,提高了诊断哮喘的可能性。

DLCO 的测量快速、安全,同时可以帮助分辨肺气肿和慢性气道阻塞的其他原因。肺气肿使 DLCO 下降,阻塞性慢性支气管炎并不影响 DLCO,而哮喘常常使 DLCO 增加。即使哮喘和肺气肿可以共存,肺部 CT 扫描同样可以在吸烟者中鉴别这两种疾病。

## 九、评估哮喘和 COPD 治疗反应的试验

用来治疗哮喘和 COPD 的吸入性糖皮质激素常常导致鹅口疮(每日高剂量时的不良反应),而长效支气管扩张吸入药可能导致肌肉抽搐、震颤、失眠和心律失常。这些哮喘控制药物常常以高剂量开始,或者在哮喘、COPD 加重的时候联合使用,但是这些治疗都应该在给予最大剂量控制后的数月里逐渐下调剂量。维持哮喘的控制常常需要口服糖皮质激素如泼尼松,同时也常常带来严重的并发症,如眼部疾病、骨质疏松和糖耐量异常。因此,在针对哮喘或者 COPD 的初次给药时,需要进行有效性的客观测量。

在门诊中常常使用以下两种肺功能试验来评价哮喘的治疗效果:门诊就诊时给予支气管扩张药前和给予支气管扩张药后的 $FEV_1$,或者是早晨在家测量的呼气峰流速(PEF)。在发现气道狭窄方面,$FEV_1$ 比峰流速更加准确和敏感,在老年人中它与哮喘症状的严重程度线性相关。可以测量 $FEV_1$ 和 PEF 的袖珍式的肺活量测量仪,与机械性的峰流速测量仪有着同样的成本,现在同样应用。由于许多老年人对严重的长期的气道阻塞已经耐受,因此可能低估呼吸道症状,所以更需要对肺功能的客观的测量。$FEV_1$ 改善>20%,同时绝对值改善 0.2L,还需要确定这种改善不仅仅是测量误差所致。与那些没有给予沙丁胺醇而是分次到访测量 $FEV_1$ 相比,在吸入沙丁胺醇后 10—30min 测量 $FEV_1$ 被认为是在到访那天所达到的最佳的肺功能,因此也被认为是哮喘患者中更加稳定的测量方法。将来,为了评估治疗的反应,用来监测门诊哮喘患者的费用更少的 eNO 分析仪的应用可能会锦上添花,或者完全取代肺活量测量仪。

## 参考文献

[1] American Thoracic Society. Standardization of Spirometry; Guidelines for Exercise and Methacholine Challenge Testing; Guidelines for the Six-Minute Walk; and Guidelines for the Measurement of Exhaled Nitric Oxide. These documents may be downloaded without charge from http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/index. html. Accessed April 2007.

[2] Barbee RA, Bloom JW. Asthma in the Elderly. New York, New York: Marcel Dekker, 1997.

[3] Camhi SL, Enright PL. How to assess pulmonary function in older adults. J Respir Dis. 2000, 21:395.

[4] Celli B. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. Chest 2000, 117:15S.

[5] Cerveri I, et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. Am J Respir Crit Care Med. 1995, 152:934.

[6] Enright PL, et al. Reduced vital capacity in elderly persons with hypertension, coro-nary heart disease, or left ventricular hypertrophy: The Cardiovascular Health Study. Chest. 1995, 107:28.

[7] Enright PL, et al. Correlates of respiratory muscle strength, and maximal respiratory pressure reference values in the elderly. Am Rev Respir Dis. 1994, 149:430.

[8] Enright PL, et al.; for the Cardiovascular Health Study Research Group. Under-diagnosis and under-treatment of asthma in the elderly. Chest. 1999, 116:603.

[9] Goldstein MD, et al. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV1 responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. Chest. 2001, 119:1001.

[10] Hankinson JL, et al. Spirometric reference values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med. 1999, 159:179.

[11] Korenblat PE, et al. Effect of age on response to zafirlukast in patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000, 84:217.

[12] Kradjan WA, et al. Effect of age on bronchodilator response. Chest. 1992, 101:1545.

[13] Quadrelli SA, Roncoroni A. Features of asthma in the elderly. J Asthma. 2001, 38:377.

[14] Sin DD, Tu JV. Underuse of inhaled steroid therapy in elderly patients with asthma. Chest 2001, 119:720.

[15] Tolep K, Kelsen SG. Effect of aging on respiratory skeletal muscles. Clin Chest Med. 1993, 3:363.

[16] Walsh LJ, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax. 2001, 56:279.

# 第 83 章　慢性阻塞性肺疾病

原著　Sachin Yende，Anne B. Newman，Don Sin
译者　罗金梅
审校　肖　毅



20 世纪，吸烟的流行使慢性阻塞性肺疾病（COPD）这种可预防性疾病的发生率明显增加。有关 COPD 的统计数据已经给全世界敲醒了警钟。COPD 是全球第四大死亡原因，第十二大致残原因。为了解决这个日益增长的问题，世界卫生组织联合美国国家心、肺和血液研究所（NHLBI）成立了 COPD 全球倡议（GOLD）。2001 年，他们提出了全球性规划，旨在提高人们对该病的认识，提出对该病的预防和治疗指南，这就是我们所知道的 GOLD 指南。在本章中我们将会结合这些指南和医学团体所提出的建议进行阐述。

大部分病人是在 60 多岁时诊断为 COPD，虽然 COPD 是非常重要的慢性疾病，而且是老年人致残的主要因素，但是人们对它仍认识不足。这一章将会关注老年人院外处理的重要内容，即对 COPD 的早期认识和处理。

## 一、定　义

GOLD 把 COPD 定义为逐渐进展的，不能被目前治疗纠正的部分可逆或者不可逆的气流受限。相反，哮喘则是以可逆的气流受限为特点的综合征。虽然 GOLD 对 COPD 的定义没有使用传统的术语来表示，如慢性支气管炎和肺气肿，但该定义对理解这个疾病非常重要。慢性支气管炎临床定义为咳嗽、咳痰 3 个月，连续 2 年。肺气肿则是一种病理诊断，定义为肺泡壁的结构破坏，同时伴随着远端气腔到终末细支气管的扩大。

COPD 和哮喘的主要的区别在于，COPD①缺乏气流阻塞的完全可逆；②气道中以中性粒细胞为主，特别是在气腔中；③明确的吸烟病史（通常＞10 包/年）或者暴露于燃烧的生物燃料，如木材和肥料；④气道中细菌的慢性定植，特别是有严重疾病的病人；⑤肺实质中出现肺气肿的表现临床上常常与弥散量减低有关。

区别这两种疾病非常重要，但在部分老年人中很难区别这两种疾病。首先，许多哮喘的老年人，即使那些从没有吸烟的病人，与 COPD 相似，有难以逆转的气流阻塞。这是由于长期气道重塑所致。其二，气道高反应，一种对刺激作出过于强烈的气道收缩反应，可见于大部分 COPD 的吸烟的中年男性，同时也是肺功能进行性下降的较强的预测因素。第三，有支气管哮喘的成年人，特别是那些有严重疾病的病人，在气道中常常出现中性粒细胞。最后，同时也是最重要的，许多支气管哮喘的成年病人，都正在吸烟或者既往吸烟。这种病人可能有着更多的病理过程和多个炎症通路。这些病人很有可能同时有 COPD 和哮喘。这就提出了命名的复杂性，但还没有解决。有人曾经把这种病人称为哮喘型支气管炎（图 83-1）。

目前对 COPD 的定义一个重要的局限，他们没有精确地确定各个年龄组相关的气流受限程度。这个问题在老年人中尤为重要，随着衰老，他们肺部的弹性回缩力下降，同时增加气道阻塞的发生率。如果使用共同的标准，如第 1 秒的用力呼气量和用力肺活量的比值（$FEV_1/FVC$）＜70％可能会诊断过度。因此，在老年人中，选择一个年龄特异的 $FEV_1/FVC$ 比值的界定值非常重要。

## 二、流行病学

基于肺功能、临床或者影像标准对 COPD 的

不同的定义，在评估全球的疾病负担时都有着重要的意义。只使用病人或者医生报告的诊断可能会低估 COPD 的发生率，超过 50%的气道阻塞的病人从没有被医疗单位诊断过 COPD。在老年人中，诊断不足更常见，因为他们常常没有这些症状的主诉，或者认为这些症状与其他的疾病有关。

最近，有些使用了多种方法的研究，如肺功能和临床标准，来评估 COPD 的流行情况。在美国，国家健康和营养检查调查(NHANES)对 1988－1994 年 COPD 的流行情况进行了评估。调查显示，根据肺功能的结果，14.3%的成年人或者 2420 万人都有气流受限。在这些人中，1.5%的病人有中到重度的 COPD，$FEV_1<50\%$。但是，只有 2.9%或者 480 万的成年人主诉有慢性支气管炎或者肺气肿的症状。

在 NHANES Ⅲ调查中，气流阻塞的发生率随着年龄的增长而增高，而且在 65－85 岁发生率最高。除了≥85 岁的病人可能是由于死亡率或者致残率不同，从而无法进行肺功能检查以外，其他病人肺功能下降的发生率随着年龄的增长越来越高。这个调查同样强调了鉴别支气管哮喘和 COPD 的难度。超过 20%的应答者认为他们目前同时患有支气管哮喘和慢性支气管炎，或者目前患有支气管哮喘和肺气肿。

在其他国家也得到了类似的调查结果。如日本的一个评估 COPD 发生率的流行病学研究显示，按照肺量测定的标准，在≥40 岁的人中，10.9%为 COPD。在 Platino 研究中，调查了拉丁美洲的 5 个主要的城市(圣保罗市、圣地亚哥、墨西哥城、蒙得维的亚、加拉加斯)的≥40 岁的常住居民，发现 COPD 的发生率最低为墨西哥城的 7.8%，最高为蒙得维的亚的 18.7%。欧洲国家的研究也有类似的调查结果。

COPD 是世界主要的疾病致死原因之一，它是第四大致死原因和第十二大致残原因。2004 年，慢性下呼吸道疾病，包括慢性支气管炎和肺气肿，成为美国第四大致死原因，且大约有 6%的人死于 COPD。COPD 的病人常常死于流感或者肺炎，而肺炎是美国第六位的死亡原因。这些结果都是在对 COPD 诊断不足的情况下得到的，所以目前对 COPD 死亡率的评估可能被低估。

近 20 年来，COPD 死亡率的增加已经出现惊人的趋势。美国从 1979－1993 年 COPD 的死亡率增加了 44%，死亡率增加最多的主要是女性(图 83-2)。这与心血管疾病和肿瘤疾病所导致的死亡率的下降形成鲜明的对比。据估计，到 2020 年，COPD 将会成为世界上第三大致死原因和第五位致残原因。

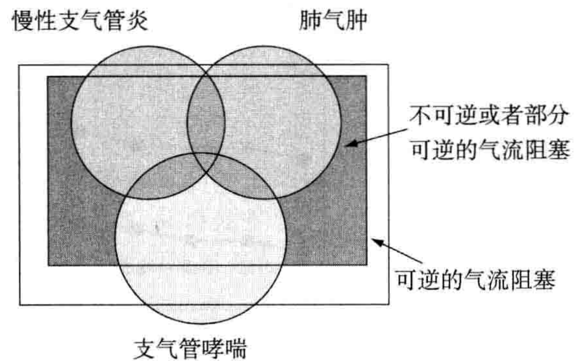



**图 83-1 使用 Venn 图来表示 COPD 和哮喘的关系**

(From Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity[review]. Chest, 2002, 121(5 Suppl): 121S-126S.)

虽然难以获得准确的 COPD 死亡率的统计学结果，它仍是重要的致残疾病之一。COPD 病人活动受限的平均天数非常多。1996 年，COPD 已经作为男性中第八大主要的伤残调整生命年(DALYs)的原因，女性中第七大主要的 DALYs 原因。在美国，COPD 是住院的主要原因之一。1998 年，将近 2%的住院治疗是因为 COPD，7%的住院病人患有 COPD。在所有＞65 岁的住院病人中有近 20%患有 COPD，而 COPD 可能作为住院的主要原因或者促进因素。由于对体力活动限制的影响，COPD 成为老年人功能减低和致残的重要原因。治疗 COPD 的费用巨大，尤其是对于那些严重的 COPD 需要花费更多的费用。

## 三、病理生理

### (一)危险因素

表 83-1 列出了 COPD 的重要的危险因素。暴露于各种吸入的物质，包括烟草、室外和室内的空气污染，是重要的环境因素。吸烟是 COPD 最重要的危险因素。至少 15%的吸烟者会发生 COPD，近期有研究显示吸烟者中有更高的 COPD 发生率。目前吸烟和既往吸烟都可以增加

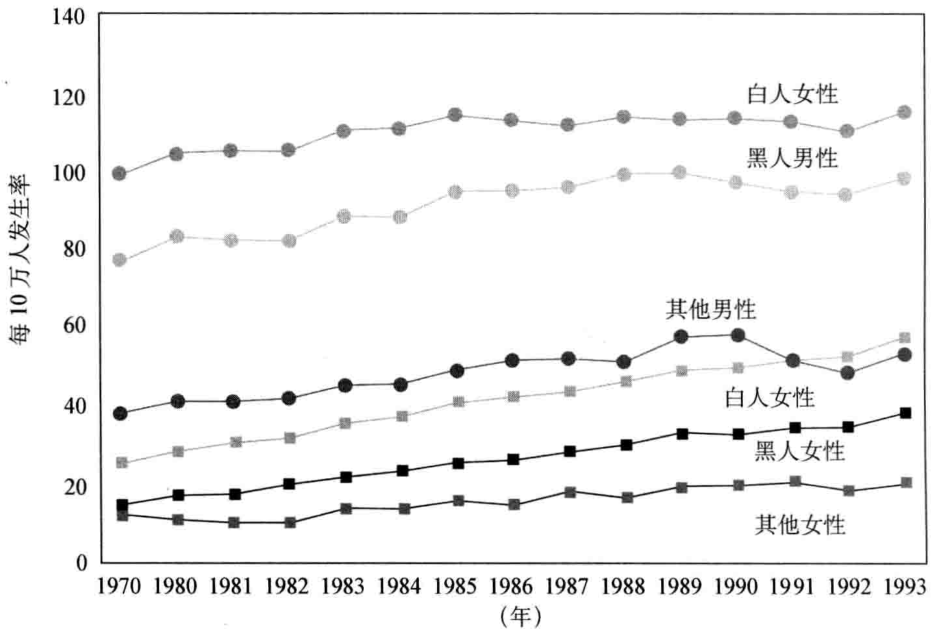



**图 83-2　美国 1979－1993 年 COPD 的死亡率趋势**

(From Mannino DM, et al. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(3):814-818.)

COPD 的风险。虽然风险没有吸卷烟者高，烟斗、吸雪茄和被动吸烟同样能增加风险。在 NHANES Ⅲ调查中，阻塞性肺疾病的发生率，目前吸烟者为 12.5%，既往吸烟者中为 9.4%，用烟斗或者吸雪茄者为 3.1%。因使用生物燃料造成的室内空气污染也是重要的危险因素之一，特别是在发展中国家的女性。城市污染在 COPD 的易感性的作用仍不明确。

**表 83-1　COPD 的危险因素**

| 危险因素 | 注　释 |
|---|---|
| 吸烟 | 最重要的危险因素，大部分 COPD 都是由于吸烟引起的 |
| 吸烟斗和雪茄 | 高风险，但是比吸香烟风险小 |
| 职业暴露 | 在煤矿工、金矿工、粮食管理员、水泥工和棉花工人中有风险 |
| 环境污染 | 发展中国家室内使用生物燃料进行烹调或者加热，特别是城市污染物 |
| 遗传因素 | α1-抗胰蛋白酶缺陷症可以引起早发 COPD，其他遗传因素可能增加风险 |
| 社会经济因素 | 在社会经济条件低下的情况下更普遍 |
| 儿童期疾病 | 低出生体重、呼吸道感染以及症状性儿童期哮喘可能增加风险 |

大部分暴露于吸烟环境的人不会出现 COPD 的症状，因此，宿主因素或者可以解释易感性的不同。遗传因素，特别是基因-环境或者基因-吸入的相互关系，可能起了重要的作用。例如，20 世纪 70 年代的许多研究发现，在 COPD 病人的Ⅰ级亲缘关系中发现气流阻塞的发生率高于对照组。COPD 同样有家族聚集性。

严重的 α-1 抗胰蛋白酶缺陷症也是 COPD 重要的遗传因素，大约引起 1% 的 COPD。α-1 抗胰蛋白酶是一种在肝脏合成的血清蛋白。它抑制各种蛋白水解酶的作用，如胰蛋白酶、糜蛋白酶和中性粒细胞弹性蛋白酶。如果中性粒细胞弹性蛋白酶没有被 α-1 抗胰蛋白酶抑制活性，就会破坏肺部结缔组织，特别是破坏弹性蛋白，从而导致肺气

肿。认识到 α-1 抗胰蛋白酶在 COPD 的作用，从而为 COPD 的蛋白酶-抗蛋白酶假说这一发病机制提供了基础。Pi 表型是由两个独立的等位基因独立表达决定的。有超过 90%的严重的 α-1 抗胰蛋白酶缺乏的病人是 Z 等位基因的纯合子。这种病人被命名为 PiZZ，有着 20%的正常水平的血清 α-1 抗胰蛋白酶水平。单个 Z 等位基因、PiMZ 基因型的纯合子的表型的作用仍不明确。α-1 抗胰蛋白酶缺陷的病人常常在 40－50 岁时发生 COPD。

近期研究还调查了其他基因以及它们与环境因素的相互关系，从而来解释 COPD 的易感性和预后的不同。这些基因包括肿瘤坏死因子、微粒体环氧化物水解酶、谷胱甘肽 s-转移酶、血红素加氧酶 1 和 α-1 抗糜蛋白酶。虽然初步的研究显示这些基因变异在 COPD 的发病机制中可能发挥重要的作用，但是没有得到一致的结果。

**(二)发病机制和病理**

COPD 以周围气道和肺泡的慢性炎症为特点。巨噬细胞、中性粒细胞和 $CD8^+$ T 淋巴细胞是主要的炎症细胞。与哮喘不同，肺活检的组织中不出现嗜酸粒细胞。重要的介质有白三烯 B4、IL-8 和 TNF-α。吸烟和其他刺激因素激活固有的巨噬细胞释放化学趋化因子，这些因子可以从循环中吸引炎症细胞，从而释放其他的炎症介质。而继发的分子和细胞间的介质之间的相互作用非常复杂，仍不明确。

目前 COPD 的发病机制有两个理论：蛋白酶-抗蛋白酶失衡理论和氧化应激增加理论。这些理论表明肺部炎症可以在过量的蛋白酶或者氧化应激下增强。在蛋白酶-抗蛋白酶失衡理论中，吸烟诱导蛋白酶，如弹性蛋白酶、蛋白酶 3 和基质金属蛋白酶的释放，导致肺泡壁破坏和黏液高分泌。这些蛋白溶解酶的作用被抗蛋白酶，特别是 α-1 抗胰蛋白酶以及基质金属蛋白酶抑制药所抑制。蛋白酶和抗蛋白酶的失衡可能导致结缔组织的破坏，从而引起肺气肿。

氧化应激理论是在发现 COPD 的病人呼出气和尿中氧化应激标志物的增加的情况下提出的。氧化应激同样与衰老有关。氧化应激是由于活化的氧化物和机体清除活化氧化物或者损伤能力失衡的结果。过量的氧化应激可能出现各种结果，包括炎症因子的活化和抗蛋白酶的失活，从而导致局部炎症。

COPD 的病理改变可以出现在肺实质和大小气道中。气道结构的改变包括黏液腺增生、细支气管水肿和平滑肌肥大以及周围细支气管纤维化。这些改变都导致了小气道的狭窄。早期直径≤2mm 的气道的病理异常称为“小气道疾病”。由于黏膜下腺体的大小和数量以及表面上皮杯状细胞数量的增加，导致了黏液的高分泌。

肺气肿是发生在气体交换的气道、呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡的破坏性过程。它导致气道壁的闭塞，并可使扩张的小气道融合。肺气肿继发的重要的结果是使肺组织丧失弹性回缩力，从而增加气道阻力。肺气肿也会引起异常的气体交换。

在进展期疾病中，肺循环、心脏和呼吸肌同样可以出现改变。肺泡缺氧可以导致血管平滑肌的中度肥厚，从而使肌层延伸至没有平滑肌的远端血管。最初的腺体增生也可以出现在进展期疾病中。后者的改变是与肺动脉高压和它继发的右心室肥大相关的。血管床的丢失，导致肺泡壁结构的破坏，也可以导致肺气肿发生。在某些进展期 COPD 的病人中，还会出现膈肌的萎缩。

**(三)COPD 呼吸生理的改变**

COPD 出现气道和肺实质的病理过程是伴随着呼吸生理改变而发生的。COPD 的生理特征主要是气道狭窄和肺气肿造成的呼气气流受限。主要表现为 $FEV_1/FVC$ 比值的下降。在 COPD 的早期，由于在低位肺容量下流速减低，呼气流速容量环曲线的呼气翼呈现出下降凹陷的表现(图 83-3)。随着疾病进展，整个肺容量的呼气流速下降。其他呼气流速下降的作用有肺组织的通气不均，即使在 COPD 的早期也能出现。通气不均可以导致通气-灌注不匹配，从而导致动脉氧分压下降。

终末期 COPD 病人中也经常出现高碳酸血症，常常在 $FEV_1 \leqslant 1L$ 的情况下出现。肺过度充气使胸廓和膈肌运动不利，从而增加呼吸做功。气流阻塞同样增加呼吸做功。最终，肺实质的破坏加重通气灌注不匹配，使高碳酸血症和低氧血症恶化。

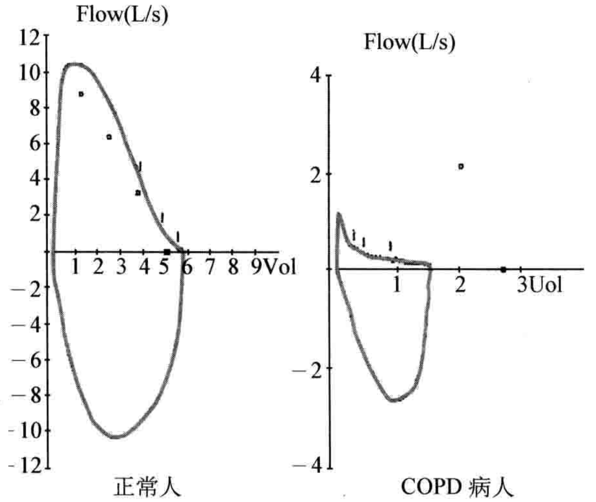



**图 83-3 正常人与比较的 COPD 病人的流速-容量环**

全部肺容量下流速明显减低

**(四)肺外作用**

COPD 引起的全身性的作用已经逐渐引起人们的注意。首先,COPD 的病人活动量减少不仅仅是由于呼吸系统异常所致,有研究表明心血管和骨骼肌的改变同样也可能导致活动量减少。第二,大多数 COPD 病人并非死于肺部疾病,如心血管疾病和肿瘤。第三,COPD 有着更高的体质量指数(BMI)下降、骨质疏松和全身炎症标志物浓度增高的发生率。这些结果在 Celli 等近期提出的多元风险预测评分中也有强调,他们提出在只应用 $FEV_1$ 预测的传统的风险预测模型中,联合 BMI、呼吸困难指数和活动量的方法可以改善生存预测的方法。虽然已经在 COPD 的全身作用研究已经有所进展,但潜在的生物学机制仍然不明确。

COPD 病人骨骼肌强度下降,常常保存着上肢的握力,而与年龄匹配的对照组相比,下肢股四头肌的力量下降。呼吸肌的强度同样下降,而且更常见,因为肺组织过度充气比肌肉的内在缺陷更多见。COPD 中骨骼肌力量强度的下降与 $FEV_1$ 的下降成正比。在因 COPD 加重而住院的病人中,骨骼肌强度下降更明显,但是骨骼肌肉强度加重的长期效果仍不清楚。COPD 病人的大腿肌肉大小和下肢瘦体重同样下降。许多因素都可以造成骨骼肌肉强度的下降,包括全身炎症标志物的升高,特别是肿瘤坏死因子或者恶病质素和 IL-6、失用性萎缩、性腺功能低下、营养不良和低氧。

COPD 也可引起身体成分的改变。这些病人有着更低的 BMI 和瘦体重。但内脏的脂肪与年龄匹配的对照组人群相似。进展期的 COPD 由于吸烟、同时伴有维生素 D 缺乏、低 BMI、性腺功能低下、缺乏运动的生活方式、糖皮质激素的使用,有着更高的骨质疏松发生率。骨质疏松常常被忽视,直到骨折发生。

COPD 病人中出现认知功能损害的发生率也很高。最常见的是语言流利、记忆任务、注意力和演绎思维的紊乱。COPD 的认知损害与年龄、教育背景、抑郁、伤残、活动耐量和呼吸衰竭的持续时间有关。虽然它与低氧有关,但这些认知损害可发生在非缺氧的 COPD 病人中。乏力、抑郁和认知功能的关系仍不清楚。

## 四、临床表现

COPD 许多临床表现发生在 50—60 岁。但 COPD 症状的发生常常可能延迟到 70 多岁,并且不包括那些中年戒烟的病人。呼吸困难是 COPD 最常见的症状,也是体力活动减少的最重要的原因。最初仅仅是劳累性呼吸困难,但随着肺功能下降,病人在休息状态下也出现呼吸困难。与呼吸困难症状相似,早期间断发生慢性咳痰性或者非咳痰性咳嗽,在严重期可持续出现咳嗽。在呼吸困难发作前,慢性间断性非咳痰性咳嗽可存在许多年,可能是轻度 COPD 隐匿的表现。喘息或者胸闷的症状通常在劳累时出现。

COPD 初始评估应该包括既往哮喘的病史、详细的吸烟史和职业暴露史、早发 COPD 家族史和 COPD 加重或者住院的频率。有些症状也与其他共存的慢性健康状况有关,如常见的心血管疾病。而且,COPD 病人同样可能出现继发性高血压(肺源性心脏病),从而表现为逐渐加重的呼吸困难和下肢肿胀。如果病人出现快速恶化的症状,需要考虑其他的诊断,如其他潜在疾病的加重、气胸或者肺血栓栓塞。

进展期的 COPD 体格检查可有呼吸系统的表现,包括视诊可见桶状胸、呼气延长、心音遥远和听诊时可闻及干啰音,并常可出现辅助肌呼吸或者缩唇呼吸。肺源性心脏病的体征包括下肢水

肿；肝淤血，触诊有压痛；P2 亢进和颈静脉充盈。还要注意全身表现，包括认知功能缺陷、肌肉强度减小和近期体重下降。

COPD 的功能评估非常重要。客观和主观的评估，包括日常生活的活动和 400m 或者 6min 步行试验，都是重要的监测疾病进展的指标，同时也是死亡的独立预测因素。在门诊非正规的步行试验测得的血氧饱和度下降程度可以确定病人是否能够从氧疗中获益。

## 五、诊　断

### (一)肺功能测定

由于呼吸困难和肺功能减低常常出现在衰老或者其他共存的疾病中，所以对老年人 COPD 诊断不足或者误诊很常见。因此，当怀疑 COPD 时，应进行肺功能的检查，包括有流速容量环的 $FEV_1$ 和 FVC 的评价。在部分病人中可进行完整的肺功能试验(PFT)检查，包括 $FEV_1$、FVC、肺容积和弥散量。

呼气峰流速(PEF)仪常常用来监测支气管哮喘。PEF 仪可测量大气道的气流阻塞。由于 COPD 的病理改变首先发生在小气道中，PEF 仪常常对 COPD 气道阻塞的严重程度表现不足，因此，不能用于疾病的诊断和监测。

在老年病人中进行肺功能检查的挑战在于对于操作过程的理解困难、配合问题和功能性的容量减少。这些问题常常导致肺功能结果质量不高，同时也是在老年人中不能进行肺功能检查的重要的原因。简易的手提式的以诊室为基础的肺功能试验已经变得更加可靠，并且可在门诊使用。这些仪器对使用者要求不高，容易使用，因此，如果怀疑老年病人患 COPD 并需要进行诊断评估时很有价值。

肺量计是一种可通过用力呼气测量肺容量的仪器。通过测量第 1 秒呼气量的总量可以评估流速。根据各年龄、种族、性别和身高，已经有明确的正常范围。在 COPD 的诊断中，有 3 种常用的测量值。$FEV_1$ 测量第 1 秒呼出气量。FVC 是用力呼气的最大气体容量。$FEV_1$/FVC 比值用百分数表示，是第 1 秒呼气量占总呼气量的比例。

只有在流速容量曲线比较满意且连续，肺功能的结果才有意义。在解读肺功能结果前，需要满足两个标准。首先，流速-容量曲线的轨迹具有可重复性，3 个 $FEV_1$ 的测量数值至少 2 个的差别在 100ml 或者 5%以内。第二，结果必须满足可接受的标准，即测量必须是持续到没有气体再被呼出。COPD 中呼气延长，因为呼气受到限制，并且可能持续 15s。可接受的标准可以检查容量-时间曲线，同时呼气必须持续至少 6s 或者呼气平台持续 2s。肺功能检查中频繁咳嗽可能影响结果。

COPD 是根据 $FEV_1$/FVC 比值＜70%诊断的(图 83-3、图 83-4)。但老年人，特别是那些年龄＞70 岁的老年人，这个临界值可能会导致诊断过度。因此，应该选择调整的比值来诊断。对于大多数老年人来说，比值＜60%是异常的，提示阻塞性肺部疾病。当诊断阻塞性疾病，还需要根据 $FEV_1$ 的程度来评价病情的严重程度(表 83-2)。$FEV_1$ 下降，$FEV_1$/FVC 比值正常，提示限制性肺部疾病，如特发性肺部纤维化。这些结果提示我们应该进行完整的 PFT 和肺部情况的评价。

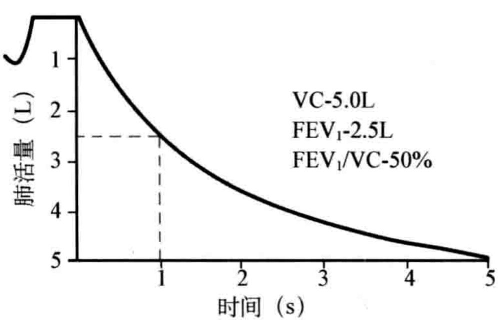



**图 83-4　中度 COPD 的用力肺活量测定**
$FEV_1$ 和 FVC 都下降

在使用支气管扩张药后 $FEV_1$ 改善，$FEV_1$ 改善 12%以及 $FEV_1$ 的绝对值改善 200ml，称为支气管舒张试验阳性。虽然支气管舒张试验阳性提示支气管哮喘的可能，许多患有哮喘的老年人并不表现出对支气管扩张药有反应。在那些肺功能为阻塞性表现，而没有气道可逆的证据，需要选择其他的临床依据来鉴别哮喘和 COPD。但是，这种区别在老年人中常常比较困难。需要强调的是，肺功能表现为支气管扩张药可逆，与临床上短效或者长效的支气管扩张药的治疗反应并不相关。

表 83-2　COPD 的严重程度

| 程度 | COPD 全球建议(GOLD) | 美国胸科协会(ATS)/欧洲呼吸协会(ERS) |
|---|---|---|
| 高危 | 具有高危因素和慢性症状，肺功能正常 | — |
| 轻度 | $FEV_1/FVC<70\%$<br>$FEV_1\geq80\%$预计值 | $FEV_1\geq70\%$预计值 |
| 中度 | $FEV_1/FVC<70\%$<br>$80\%>FEV_1\geq50\%$预计值 | $70\%>FEV_1\geq60\%$预计值<br>$60\%>FEV_1\geq59\%$预计值(中度严重) |
| 重度 | $FEV_1/FVC<70\%$<br>$50\%>FEV_1\geq30\%$预计值 | $49\%>FEV_1\geq35\%$预计值 |
| 极重度 | $FEV_1/FVC<70\%$<br>$FEV_1\leq30\%$预计值 | $FEV_1<35\%$预计值 |

虽然 GOLD 建议使用 $FEV_1/FVC<70\%$的临界值来诊断阻塞性病变，但是 ATS 建议使用年龄相关的临界值，尤其是在老年人中使用

支气管或者气道高反应是指气道对非特异的激动剂如乙酰甲胆碱、高渗生理盐水、腺苷、活动和高通气表现出支气管收缩反应增强。虽然这是支气管哮喘的特征，但是也可以存在于一些 COPD 的病人中，且与预后加重有关。目前，在老年人中进行常规的气道高反应评估在临床实践中价值有限。

**(二)其他检查**

在初始评估时进行胸部 X 线检查，可以除外其他诊断，如充血性心力衰竭或者明确是否有肺大疱，但是对诊断 COPD 作用很小。胸部 X 线片提示 COPD 的表现主要有低平的横膈，胸骨后间隙增加和泪珠样心脏(图 83-5)肺气肿时可看到肺动脉血管纹理呈残枝状，并可见肺大疱形成。每年进行常规胸部影像检查没有必要。当 COPD 的诊断不明确或者计划行肺减容手术时，需要进行胸部高分辨 CT 检查(图 83-6)。建议在 $FEV_1<50\%$预计值时进行动脉血气检查来确定高碳酸血症。在特殊的情况下，可能需要进行其他的检查，如血常规、心脏超声、心肺运动试验。如在同时患有 COPD 和充血性心力衰竭的病人中进行心肺运动试验可以明确病人症状的病因。

## 六、COPD 的严重程度

进行疾病严重程度的评估对判断预后和选择治疗方案非常重要。一般来说，COPD 的严重程度仅根据 $FEV_1$ 来评价的。由于 $FEV_1$ 是 COPD 中最重要的死亡的预测因素，所以在大多数标准中使用 $FEV_1$ 来评价病情的严重程度。$FEV_1/FVC$ 对诊断气流受限非常重要，但是对评估病情的严重程度作用有限。

由于 COPD 的全身影响逐渐受到重视，结合 COPD 的肺外表现的更新的严重程度的标准也在逐渐地试用。Celli 等提出的 BODE 指数目前得到广泛的研究和应用。BODE 评分总分共 10 分，根据体质量指数(B)、$FEV_1$ 下降的阻塞性气流受限(O)，根据调整的医学研究会的呼吸困难评分系统的呼吸困难(D)和 6min 步行试验的活动量(E)。分数越高与高死亡率有关。这个研究队列的病人的平均年龄是 66 岁，很少人年龄超过 80 岁。BODE 指数是否能推广到更老的病人仍不清楚。

## 七、COPD 的自然史

人在 25 岁以后，$FEV_1$ 可以持续地、平稳地下降(图 83-7)。没有肺部疾病的非吸烟者在 35 岁以后可能每年 $FEV_1$ 下降 25～30ml。下降率会随着衰老加快，但是突发的不可逆的明显下降罕见。老年人中目前吸烟的病人比非吸烟者有着更高的下降率，大约每年 48ml。男性比女性，白种人比黑人有着更高的下降率，而黑人女性的下降率最低。当 $FEV_1$ 在 40%～59%预计时，可致残。$FEV_1$ 是死亡的重要预测因子，当 $FEV_1$ 下降至 1L 以下，5 年死亡率达到 50%。

关注 COPD 的自然疾病史的研究很少，特别是在老年 COPD。心血管健康研究调查了 5 888

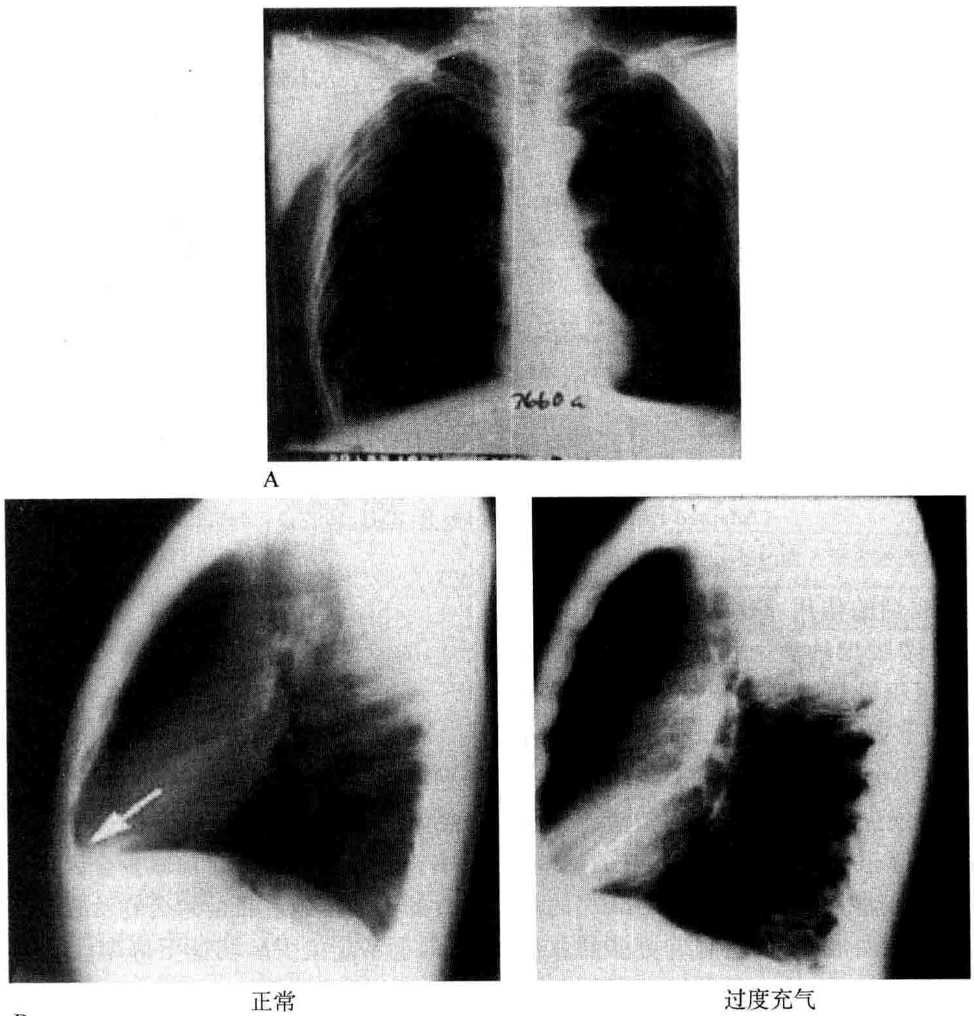



**图 83-5 COPD 的胸部 X 线表现**

横膈位置平，肺纹理减少，过度充气；心脏呈泪珠形



**图 83-6 伴有肺大疱的 COPD 病人的 CT 扫描**

例年龄＞65 岁的病人，研究了他们的健康行为的作用和根据肺功能临床诊断 COPD 的情况。分别在基线、第 4 年和第 7 年进行肺功能的检查。COPD 的诊断和吸烟的情况与基线时的低 $FEV_1$ 有关。目前吸烟是 $FEV_1$ 下降加快唯一的危险因素。既往吸烟者与从未吸烟者有着相似的 $FEV_1$ 下降率。但是，与之相反，肺气肿与 $FEV_1$ 下降率下降有关，这最有可能是由于幸存者偏倚的原因，因为 $FEV_1$ 下降率最快的病人由于死亡或者健康状况太差，以致不能重复检查肺功能，从而影响结果。

在对 COPD 易感的吸烟者中，戒烟在 $FEV_1$ 下降中的作用随着年龄的增长而变化。当早期戒烟，在 45 岁前，$FEV_1$ 下降率变得缓慢，并且接近那些非吸烟者。一个前瞻性的多中心的队列研究，肺部健康研究(LHS)观察了在轻到中度气流

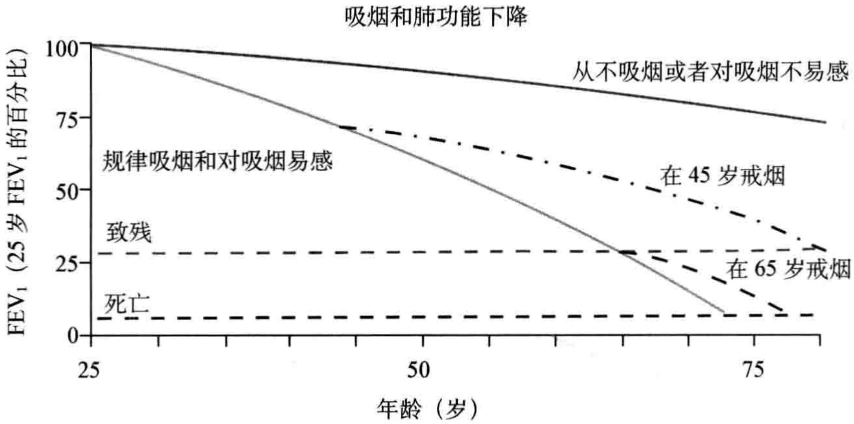



**图 83-7 COPD 的自然史以及戒烟的作用**

(Adapted from Fletcher C, Peto R: BMJ, 1997, 1: 1645.)

阻塞的病人中戒烟的作用。这个研究表明，在 5 年中，与那些继续吸烟的病人相比，35－60 岁的吸烟者如果应用积极的吸烟干预措施来戒烟，可以显著地减少 $FEV_1$ 下降。相反，老年人戒烟在 $FEV_1$ 下降的作用很小。

COPD 的缓慢进展常常受到病毒或者细菌感染导致的急性呼吸道疾病或者急性加重的影响。轻度的 COPD 病人常常会每年出现 1～2 次的急性加重，那些更严重的病人可能有着更多的急性加重次数。$FEV_1$ 下降同样也是社区获得性肺炎的最重要的危险因素。肺炎的风险对轻到中度的 $FEV_1$ 下降影响不太大，但是对于那些严重的 $FEV_1$ 下降则有着 3.6 倍的高风险。有着更频繁的急性加重的病人在肺功能的下降上有着更高的风险。

一般说来，COPD 的病人大部分死于呼吸衰竭。但是近期的研究表明在 COPD 的病人中，死于心血管疾病和肿瘤也非常普遍。虽然气道炎症是 COPD 的特征，但越来越多的证据表明这些病人有着更高的全身炎症标志物浓度，包括 IL-6 和 C 反应蛋白（CRP）。全身炎症增加，使动脉粥样硬化疾病，包括急性心肌梗死和脑血管意外的风险增高。这些结果表明 COPD 可能与免疫系统的异常有关，使心血管疾病、反复感染和肿瘤的风险增加。但目前还有没有明确的生物机制。从这些研究可以得出一个重要的结论，即 COPD 是一种全身性的疾病，而要减少全因死亡率可能需要更新的和系统性的治疗。

## 八、治 疗

### （一）稳定期的治疗目的

门诊的稳定期的 COPD 病人治疗目的主要包括减缓病情进展，改善症状，特别是呼吸困难和活动耐量减少的症状，预防病情加重，降低死亡率。戒烟和氧疗是目前减少全因死亡率的唯一有效的干预措施。目前的药物治疗并不能减少死亡率，也不能减少肺功能下降率。根据疾病的严重程度的治疗见图 83-8。

### （二）戒烟

一般人戒烟非常困难，难以长期坚持。医师制定的戒烟治疗可以显著增加戒烟的成功率。给予病人鼓励，同时建立合作关系，最大化病人参与性的措施非常有效。戒烟计划基本包括：①医师干预（制定一个戒烟日期）和合适的随诊；②建立戒烟计划；③对高度依赖的吸烟者，使用尼古丁替代药物治疗。对这些吸烟者的识别，每日吸至少 1 包烟，早晨在 30min 内开始吸第 1 支烟，在禁止吸烟的地方难以停止吸烟。抗抑郁的治疗，比如盐酸安非他酮和去甲替林是有效的，当用来作为尼古丁的替代治疗时，可达到将近 35％的戒烟率。LHS 研究发现，尽管应用强有力的戒烟措施，中年的 COPD 吸烟者是不可能完全停止吸烟的，并且只有 22％的人戒烟能维持 5 年。

老年人与年轻人比较，戒烟率相似。例如威斯康星州烟草退出线计划，以老年吸烟者为研究对象，向他们提供免费的尼古丁片，并且进行电话

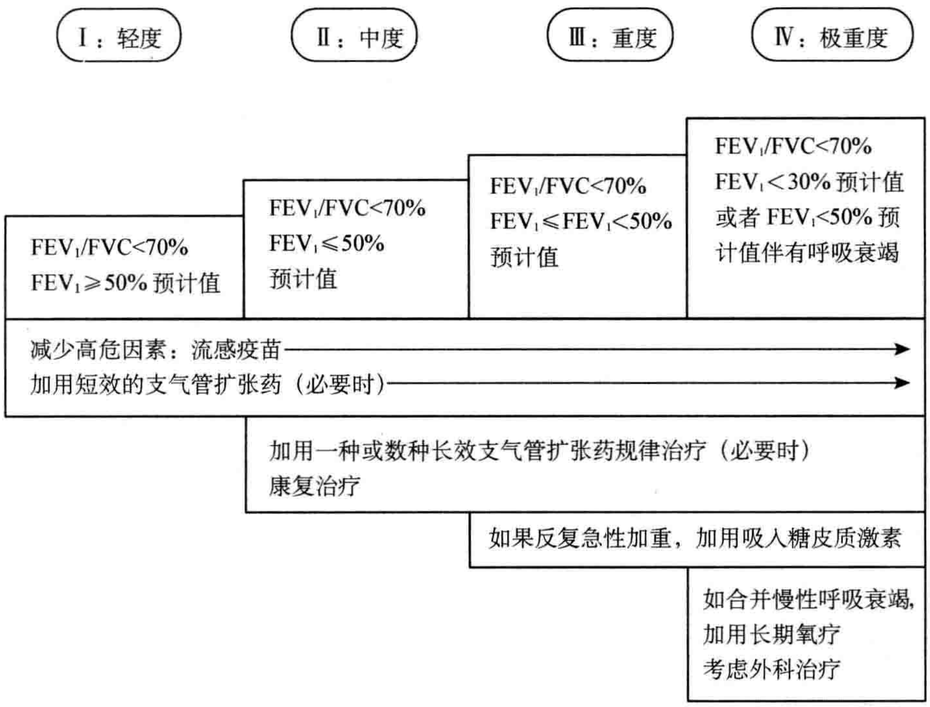



**图 83-8　根据 COPD 严重程度的治疗概观**

（From GOLD. www. goldcopd. com）

调查，结果表明 43% 的老年人成功地戒烟 9 个月。社会老年医学中心近期在 60 岁以上的成年吸烟者中进行调查，结果显示，戒烟的主要动机是改善健康。这些人对戒烟的作用有着不同的认识水平。缺乏医师的建议或者关于戒烟的作用的教育是进行这些治疗的重要的屏障。这些调查结果低估了对吸烟者进行健康和戒烟益处教育的必要性。老年人常常害怕不能成功地戒烟，因此，必须提醒老年人，即使是一般的吸烟者，也进行了 5～6 次的尝试才成功地戒烟。临床医师的责任在于要牢记烟草上瘾是一种慢性的疾病，应该在每次随访时都给予治疗。美国肿瘤协会和国家肿瘤机构也提供了热线，为戒烟者提供帮助。

**（三）药物治疗**

药物治疗的目的是缓解症状，改善活动耐量和避免急性加重。图 83-8 显示的 COPD 的阶梯治疗。大多数 COPD 的临床试验入选的病人是 65 岁，很少病人年龄>85 岁。因此，在高龄的病人中，这些药物的有效性和不良反应尚不清楚。

1. *短效和长效的 β 受体激动药*　这类药物通过直接作用于细胞表面的 $\beta_2$ 肾上腺能受体，松弛气道平滑肌。口服制剂比吸入药物的不良反应大，所以很少应用。短效的 $\beta_2$ 受体激动药可达到各种程度的支气管扩张作用，数分钟可起效，维持至少 4～6h。短效的 $\beta_2$ 受体激动药主要用来控制症状。而长效 $\beta_2$ 受体激动药可以维持 12h，对于维持治疗有效。可以改善呼吸困难、咳嗽，在大部分病人中，还可以改善活动耐量。短效 $\beta_2$ 受体激动药常常通过定量气雾吸入器（MDI）或者压力触发的喷雾器来给药。

尽管这些药物全身吸收量小，仍然有着轻微的心动过速。这可能是刺激血管平滑肌的 $\beta_2$ 受体，从而导致血管扩张的结果。可能出现震颤的不良反应，这对于老年人是很棘手的问题。这可能是刺激骨骼肌的 $\beta_2$ 受体的作用。一般来说，在老年人中 1d 给予 3～4 次 $\beta_2$ 受体激动药是安全和有效的。应该谨慎使用更高的剂量，因为可能导致低钾血症，特别是当病人使用利尿药时。

沙美特罗和福莫特罗是两种长效 $\beta_2$ 受体激动药。在近期的 TORCH 试验中，与安慰剂相比，沙美特罗只能减少急性加重的频率，联合使用沙美特罗和氟替卡松可以得到额外的收益。沙美

特罗在生活健康质量方面也有相似的益处。这些药物没有出现快速耐受性。虽然 $\beta_2$ 受体功能会随着年龄增长而下降，仍应该使用短效和长效 $\beta_2$ 受体激动药。

2. 抗胆碱能药物　异丙托溴铵和噻托溴胺是两种抗胆碱能药物。这些药物可以导致支气管扩张，并且可以快速缓解症状。支气管平滑肌内有毒蕈碱(M)受体。M1 和 M3 介导支气管收缩，而 M2 抑制乙酰胆碱的释放，导致抑制反应。噻托溴胺作用时间长，可以持续 24h，并且特异性地抑制 M1 和 M3 受体，并且很快地从 M2 受体分离出来。异丙托溴铵可以持续 4～6h，作用时间是 30min。目前已普遍使用的一种独立的 MDI，包含了沙丁胺醇(一种短效的 $\beta_2$ 受体激动药)和抗胆碱能药物异丙托溴铵这两种药物。

与安慰剂相比，噻托溴胺可减少急性加重次数，而异丙托溴铵则可以改善生活质量。噻托溴胺有着非常重要的作用，可以改善基线 $FEV_1$。因此，在严重的 COPD 病人中，噻托溴胺比异丙托溴铵更有优势。

所有这些药物都吸收很少，因此不良反应比较小。病人偶尔会主诉口干或者有金属味。前列腺增生症状恶化和急性青光眼很少见。在中或重度的肾衰竭病人中，血浆浓度更高，因此应该谨慎使用。由于可能误入眼睛，可能会发生眼部的并发症，应用恰当的吸入技术可以避免这些并发症。

3. 甲基黄嘌呤类衍生物　茶碱是此类药物中最广泛使用的药物。目前常用的是缓释制剂，可以每日给药 1 次。长期应用茶碱可以使肺功能得到少许改善，这些改善是与 COPD 的症状和活动耐量改善相关的。由于安全性的考虑，近十年其应用已经减少，特别是在老年人中。通常，当随着年龄的增长，药物代谢平稳下降。老年人的茶碱清除率并没有完全改变，因此在老年人中建议减少药物剂量。茶碱的治疗窗窄，伴随的疾病可能改变茶碱的药动学，而许多药物相互作用都可以影响茶碱的清除率，所以在老年人中应用茶碱，密切监测茶碱的血药浓度非常重要。

茶碱的毒性作用的临床症状与血药浓度相关。当出现高血药浓度(＞30μg/ml)，可能会出现致命性的事件，包括癫痫发作和心律失常，如心房纤颤、室上性心动过速、室性早搏和室性心律过速。发生茶碱毒性作用最常见的原因是病人自行增加药物剂量。随着年龄的增长，茶碱毒性作用导致的致死性事件逐渐增加。在茶碱血药浓度有可比性的情况下，年龄＞75 岁的病人出现致命性事件或死亡的风险比年龄＜25 岁的病人大 16 倍。茶碱出现不良反应的风险可以通过病人密切监测，包括检查血药浓度和病人教育来减小。茶碱浓度在 8～15μg/ml 通常认为有治疗作用，这样的剂量，可以避免茶碱的不良反应。

4. 糖皮质激素　不建议在 COPD 的病人中长期使用口服糖皮质激素。有人建议可以给予 2 周的短程口服糖皮质激素，从而区别支气管哮喘和慢性支气管炎，但是这种短期的治疗反应并不是一种有效的预测因素。糖皮质激素的不良反应包括白内障、骨质疏松、继发感染、糖尿病、皮肤损害和类固醇肌病，其中类固醇肌病可以引起呼吸肌乏力、活动耐量差和呼吸衰竭。

吸入糖皮质激素可减少急性加重的频率，改善生活健康质量、活动量和 $FEV_1$。虽然观察性的研究表明糖皮质激素可能改善死亡率，但是随机临床试验并未显示出可改善全因死亡率。所以，目前只在中度到进展的 COPD 病人中建议使用吸入糖皮质激素。长期应用糖皮质激素可出现的不良反应，包括骨质疏松和社区获得性肺炎发生率的增加，而肺炎的临床相关性仍不明确。不同剂量的吸入糖皮质激素有着不同的作用。在大多数临床试验中都应用氟替卡松 500μg bid 或者布地奈德 400μg bid。更低剂量的吸入糖皮质激素是否能达到相似的效果仍不明确。

近期，一个超过 6 000 例的随机对照试验显示，联合使用沙美特罗和氟替卡松比单药效果更显著。这个药物试验的参与者平均年龄为 65 岁。该研究表明，联合使用沙美特罗和氟替卡松可以减少急性加重的频率、肺功能的下降和改善健康相关的生活质量。与安慰剂相比，全因死亡率下降 2.6%(相对下降 17.5%)，但是应用多重中期分析进行调整后，这些结果并没有达到统计学差异(调整后 $P=0.052$，未调整的 $P=0.04$)。

**(四)吸入技术**

COPD 的治疗首选吸入治疗，其起效更快，不良反应更小，使用更小剂量的药物可以达到更大的支气管扩张作用。MDIs 是最常见的给予支气

管扩张药和糖皮质激素的方法。通过MDIs给予的药物大部分都沉积在口咽部，只有大约10%的剂量到达肺部。口咽部的沉积可能导致全身吸收增加，局部刺激更大，而对于糖皮质激素来说，可能增加口咽部白念珠菌感染的可能性。开启和吸入MDI时机不恰当是最常见的错误。精神损害、乏力或者手畸形以及运动和骨骼肌肉疾病是使用MDI不恰当的其他原因。对于这个问题，有各种解决方法，病人可以使用按压式的手持喷雾器来吸入异丙托溴铵和糖皮质激素布地奈德。另外，还有呼吸驱动按压式MDI，可避免需要同时吸入的动力。使用贮雾器接到MDI的口器中，可以避免MDI治疗的大部分缺点。贮雾器便宜，容易携带，口咽部沉积少，肺部药物沉积增加。近年来广泛应用的干粉吸入装置，可以同时吸入糖皮质激素和长效β受体激动药，使用更加简便，不需要协调或者肌肉的力量。

**(五)黏液溶解药物**

COPD的长期维持治疗还包括使用黏液溶解药物，如N-乙酰半胱氨酸以及祛痰药物如愈创木酚甘油醚。在部分COPD病人中，可能改善症状，特别是那些痰液黏稠的病人。但是，全部的益处有限，并不建议广泛使用。随机对照试验表明，在短程治疗或者改善COPD急性加重期的结局方面，使用这些药物无效。

1. *磷酸二酯酶(PDE)-4抑制药* PDE-4主要调节平滑肌和免疫细胞的环磷酸腺苷代谢。由于环磷酸腺苷下调这些细胞的活性，使PDE-4抑制药在COPD治疗药物的进展上更引人注意。早期对PDE-4抑制药西洛司特的研究表明，它可以使支气管扩张，可能改善生活质量。目前，还需要进行更深入地研究，以使这类药物可以常规使用。

2. *辅助治疗* 在治疗伴骨质疏松的COPD中，需要补充钙剂和维生素D。由于COPD病人常常伴有抑郁和焦虑，治疗抑郁和焦虑可能改善生活质量。另外，虽然肺炎链球菌疫苗和流感疫苗在老年人中的作用有限，但是由于疫苗的不良反应少，而且这些病原体是COPD急性加重或者社区获得性肺炎重要的原因，故仍然建议在COPD病人中常规使用。

**(六)非药物治疗**

1. *氧疗* 目前已经有许多关于长期氧疗作用的对照试验研究。Crockett等总结了这些研究。除了戒烟，氧疗是改善进展期COPD生存率的唯一治疗。治疗的效果与氧疗的持续时间有关。比如，每天吸氧达到19h或者更长时间的病人生存期可能比那些每天使用12h或15h的病人更长。长期应用氧疗的病人的肺动脉压有显著下降，心排血量增加。表83-3是COPD长期氧疗的建议。长期氧疗并不能改善中度缺氧($PaO_2$ 56～65mmHg)或者只在夜间低氧病人的生存率。

**表83-3 COPD家庭氧疗的标准**

| 休息时 |
| --- |
| 动脉氧分压($PaO_2$)≤55mmHg或动脉氧饱和度($SaO_2$)≤88% |
| 伴有肺动脉高压、肺源性心脏病、右侧心力衰竭继发的水肿，或红细胞增多伴血细胞比容>55%时，$PaO_2$在56～59mmHg，或$SaO_2$ 89% |
| 活动后(只在活动时补充氧气) |
| 活动时氧饱和度下降的病人的$SaO_2$≤88%以及在氧气治疗时，低氧和呼吸困难和(或)活动量得到改善的病人 |

2. *肺部康复* 在中度到进展期的COPD病人中，肺部康复治疗是一项涉及多学科的治疗计划，特别是那些经受过身体状况下降、显著的体重下降、抑郁和与社会隔绝的病人。康复治疗的目标是改善活动量，使病人重新参与更多的日常正常活动，改善运动能力和精神状态以及总体的生活质量。进行下肢运动训练，上肢力量和耐力训练，可以改善呼吸困难、耐力和生活质量评分。康复在急性加重期的作用不清，而且不影响生存率。肺部康复的好处是短期的，当治疗计划完成时，作用逐渐减小。在家坚持训练可能有着额外的益处。但是，重复进行康复训练的效果仍不明确。

**(七)体重下降和营养失调**

体重下降，特别是骨骼肌肉质量下降，与

COPD的全身炎症反应有关。由于能量代谢负平衡，休息状态下的能量消耗增高。仅仅补充营养不能逆转这些消耗。使用雄性激素、生长激素和孕激素甲地孕酮的研究结果显示，在食欲和体重下降的治疗上有一定的效果。但是，并不总能带来活动耐量和呼吸肌功能的改善，而不良反应常常很有限。

### (八)无创正压通气

中长期夜间应用无创通气治疗COPD存在争议。理论上，这种治疗是有优势的。让慢性疲劳的肌肉在夜间休息可能改善白天的功能。COPD的病人夜间低氧发生率高，睡眠呼吸暂停的发生率与之相似。他们的快速眼动(REM)睡眠比正常人少，睡眠时间缩短。已有些研究证实了夜间无创通气在COPD病人中的作用，但是这些研究规模较小，并且结果不一致。一般来说，在稳定期高碳酸的COPD病人中给予夜间NIPPV至少3个月，在肺功能、气体交换、呼吸肌强度、睡眠质量或者活动耐量的改善上没有一致的结果。

### (九)COPD的外科治疗

肺容量减容术(LVRS)是肺气肿导致的进展期COPD的治疗方法。LVRS包括了切除无功能的肺气肿肺组织，从而改善肺组织的弹性回缩力和胸廓的过度充气。

美国国家肺气肿治疗试验研究组对超过1200例的病人进行了LVRS作用的研究。这个研究中参与者的平均年龄是65岁。接受了LVRS的术后30d总死亡率在0～6%，6个月内的总死亡率在0～8%，在那些有严重程度的气流阻塞和(或)高碳酸血症的病人中，总死亡率更高。术前和术后$FEV_1$改善的范围在250～350ml，呼吸困难评分和6min步行试验也有所改善。通常病人术后不再需要氧气治疗。LVRS不比药物治疗对生存率的改善更有效。但在那些同时具有以上叶为主的肺气肿和基线活动量低的病人来说，LVRS对生存率的影响更有优势。目前，LVRS已经在专科中心作为一种治疗常规应用于合适的病人。

偶尔需要进行肺大疱切除术，当肺大疱大于单侧胸廓的1/3，效果最佳。在进展期的病人中，肺移植术可能是挽救生命的措施，但不能应用于高龄病人。

## 九、COPD急性加重期

COPD急性加重是增加发病率、治疗费用和死亡率的重要原因。与年轻人比较，老年人因急性加重而住院，导致的死亡风险更高。急性加重同样是老年人致残的重要原因。因此，预防COPD急性加重和选择最佳的治疗方法是非常重要的。

COPD急性加重有许多定义。使用最广泛的标准是“Winnipeg标准”，是根据呼吸困难加重、痰量增加和脓痰来评价的。Ⅰ型急性加重具有以上所有症状，Ⅱ型急性加重具有上述症状中的两项，而Ⅲ急性加重具有上述症状中至少1项。COPD病人已经习惯于频繁变化的症状，所以一般不会向医师报告新症状，也常常不寻求治疗。COPD病人平均每年有3次急性加重，而那些更严重的COPD病人可能有着更频繁的急性加重。

在COPD急性加重发作前，常有1周的前驱期，包括呼吸困难加重、咳嗽、咽痛和流涕等症状。这些症状并不伴有肺功能的下降。急性加重期时，肺功能可能有小的但显著的下降，包括峰流速、$FEV_1$和FVC。在急性加重期，气道和全身炎症标志物浓度也增加。75%的病人的峰流速在1个月内可恢复至基线水平。大约7%的COPD急性加重的病人直到3个月仍然不能恢复至基线的峰流速水平。这种情况表明COPD急性加重可能导致肺功能的永久丧失。

COPD急性加重最常见的原因是呼吸道感染。在急性加重期，分离出来的最常见的病原体是病毒，包括鼻病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒、流感病毒和副流感病毒。此外，还有定植于这些病人体内的病原菌。这些病原菌包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌。虽然这些细菌常常在COPD急性加重期被分离出来，但是它们是否是其诱因仍不明确。在急性加重前，下呼吸道常常可以分离出这些菌的新菌株。在有病原菌定植的病人中，气道炎症发生率也很高。这些结果表明细菌感染可能在急性加重期发挥了重要的作用。目前比较明确的是，环境因素也是非常重要的。当周围环境污染比较严重时，COPD的入院率也很高。

无论何种诱因，支气管炎症会随着COPD急

性加重进一步加重。痰液中髓过氧化物酶的水平增高提示中性粒细胞的活性增加，同时可以看到中性粒细胞趋化因子 IL-8 和 LTB4 水平增高。在恢复期中，痰液的化学趋化因子和炎症标志物的水平可以迅速地下降。

COPD 急性加重的诊断仅仅需要通过临床诊断即可确立。大部分 COPD 急性加重的病人在门诊处理。当病人因为 COPD 急性加重到社区的急诊室或者医院时，进行胸部 X 线片检查来排除肺炎和充血性心力衰竭非常必要。病人入院时，进行机械通气的最重要的指征包括入院时的血气结果。住院死亡率的重要的预测因素包括了高龄、低 BMI、院前身体功能状态差、低 $PO_2/FIO_2$ 比值（吸入氧气分数）、充血性心力衰竭病史、低血清白蛋白和肺源性心脏病。

在 COPD 急性加重期，肺功能结果不影响治疗决策。动脉血气分析和 $FEV_1$ 没有相关。$FEV_1$ 对预测入院也没有帮助。

目前，已经对 COPD 急性加重期的治疗措施进行了许多随机临床试验的研究。$\beta_2$ 受体激动药和抗胆碱能药物的在加重期的作用不相上下，优于所有的胃肠道外给药（图 83-8），包括甲基嘌呤类药物。在吸入支气管扩张药外，加用甲基嘌呤类药物并不能改善急性加重期的结局。当两种支气管扩张药同时使用时，仅能达到轻微改善。抗胆碱能治疗的不良反应通常小和轻微。急性期重复应用沙丁胺醇的喷雾治疗的不良反应包括震颤、头痛和心悸。心率、血压和心电图改变都可能存在。胸部物理治疗和胸部机械性的敲打也无效，可能带来潜在的危害。

在院内和院外的治疗中，建议在 COPD 急性加重期给予全身激素治疗。对住院的病人来说，全身糖皮质激素使用 2 周可以改善死亡、机械通气、药物强化方案和 30d 重复住院的复合终点，但是 6 个月后并没有观察到这些益处。更长疗程的糖皮质激素并没有显示出更多的益处。对于门诊治疗的患者，口服泼尼松 10d 可以改善症状和健康相关的生活质量。糖皮质激素最常见的不良反应是高血糖，而高血糖至少需要短程的治疗。

COPD 急性加重期使用抗生素仍然有争议。在严重的 CODP 急性加重（I 型急性加重）和严重的 COPD 病人中使用抗生素治疗有一定的效果。抗生素的选择受到病人的年龄、COPD 潜在疾病的严重性和抗生素耐药的风险影响。经常使用的抗生素包括青霉素类抗生素，如阿莫西林克拉维酸；多西环素；大环内酯类，如阿奇霉素和克拉霉素；氟喹诺酮类药物，如左氧氟沙星和莫西沙星。有严重潜在疾病的 COPD 病人革兰阴性菌定植的可能性更高。而且，产生使传统的 β 内酰胺抗生素失活的细菌酶的生物体的发生率增高，特别是流感杆菌和卡他莫拉菌。因此，许多治疗支气管感染的抗生素可能并不能覆盖全部的细菌。但是，也没有研究表明使用新型抗生素可以改善治疗的结局。新型抗生素可能更加昂贵，所以在老年人中给予抗生素时需要考虑费用。考虑局部的耐药类型和病人的依从性也是非常重要的。在 COPD 急性加重的老年人中，给予抗生素治疗需要考虑上述所有因素。

在呼吸衰竭的高风险病人中使用无创正压通气（NPPV）是有效的，可能起到避免有创机械通气的作用。COPD 急性加重最佳的 NPPV 需要密切监测病人，应收入 ICU。

## 十、结　论

COPD 是一种重要的慢性疾病，同时也是老年人重要的致残原因之一。在将来的十年里，COPD 将会成为世界第三位的疾病致死原因。但是，人们对 COPD 仍然认识不足。在门诊，应该在那些有着持续呼吸困难、咳嗽或者活动量减少的老年人中进行肺功能的检查。尽快地诊断 COPD 可以给予初始的药物和非药物治疗。戒烟是最重要的干预措施，并且显示出可以减少全因死亡率。虽然目前的药物治疗并不能改善死亡率，但是可以改善急性加重的频率、活动量和生活质量。大多数药物临床试验并不包括年龄＞80 岁的老年人，所以目前治疗的效果在这些人群中仍不明确。目前除了 COPD 本身对肺组织本身的损害，人们越来越关注 COPD 的全身作用而系统性地治疗以及使用免疫调节药物将来可能会对 COPD 起到更加有效的作用。

## 参考文献


［1］ Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone afteremergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med.2003;348:2618-2625.

［2］ Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA. 1994; 272: 1497-1505.

［3］ Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196-204.

［4］ Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 813-818.

［5］ Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. Lancet. 1993;341:1555-1557.

［6］ Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007; 356:775-789.

［7］ Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002;19:217-224.

［8］ Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350: 1005-1012.

［9］ Cole P, Rodu B. Declining cancer mortality in the United States. Cancer. 1996;78:2045-2048.

［10］ Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. A review oflong-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease [review]. Respir Med.2001;95(6):437-443.

［11］ Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1712-1717.

［12］ Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002; 57: 847-852.

［13］ Fukuchi YF, Nishimura MF, Ichinose MF, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology Study. Respirology. 2004; 9(4): 458-465.

［14］ Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. Thorax. 2004; 59: 574-580.

［15］ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. www.goldcopd.com. Accessed Jan 31st 2008.

［16］ Griffith KA, Sherrill D, Siegel E, Manolio TA, Bonekat H, Enright PL. Predictors of loss of lung function in the elderly. The Cardiovascular Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 61-68.

［17］ Halbert RJ, Natoli JL, Gano AF, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2006; 28(3): 523-532.

［18］ Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? Chest. 2003; 123: 1684-1692.

［19］ Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 2021-2031.

［20］ Heaton RK, Grant I, McSweeny AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1982; 142: 1470-1476.

［21］ Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. N Engl J Med. 2000; 343: 530-537.

［22］ Huan SL, Su CH, Chang S. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 1436-1439.

[23] Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999; 54: 693-696.

[24] Jones PW, Bosh TK. Quality oflife changes in COPD patients treated with salmeterol. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 1283-1289.

[25] Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. Theprevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—across sectional study. Respir Med. 2007; 101: 177-185.

[26] Kueppers F, Miller RD, Gordon H, Hepper NG, Offord K. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study. Am J Med. 1977;63:336-342.

[27] Lacasse YF, Brosseau LF, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD003793; Lancet. 1996; 748: 1115-1119.

[28] Lange P, Groth S, Nyboe GJ, et al. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. Eur Respir J. 1989; 2: 811-816.

[29] Larson RK, Barman ML, Kueppers FF, Fudenberg HH. Genetic and environmental determinants of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1970;72(5):627-632.

[30] Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with oncedaily dosing of tiotropium (spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1136-1142.

[31] Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. Thorax. 2006; 61: 935-939.

[32] MacNee W. Right ventricular function in cor pulmonale [review]. Cardiology. 1988; 75(Suppl1): 30-40.

[33] Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 814-818.

[34] Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2000;160:1683-1689.

[35] Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax. 2007; 62:237-241.

[36] Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity [review]. Chest. 2002; 121(5 Suppl): 121S-126S.

[37] Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet. 2005;366:1875-1881.

[38] Michaud CM, Murray CJL, Bloom BR. Burden of disease—implications for future research. JAMA. 2001; 285: 535-539.

[39] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1498-1504.

[40] Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1436-1442.

[41] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1269-1276.

[42] National Center for Health Statistics. www.cdc/nchs.gov.Accessed January 31, 2008. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003; NEJMoa030287.

[43] National Health Interview Survey. www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/datalink.htm. Accessed Jan 31st 2008.

[44] Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1999;340:1941-1947.

[45] Renwick DS, Connolly MJ. Do respiratory symptoms predict chronic airflow obstruction and bronchial hyperresponsiveness in older adults? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999; 54(3): M136-M139.

[46] Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative

Stress Study Group. Am J Resp Crit Car Med. 1997; 156: 341-357.

[47] Saint S, Bent S, VittinghoffE, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. JAMA. 1995; 273: 957-960.

[48] Schirnhofer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chest. 2007; 131(1): 29-36.

[49] Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 1995; 274: 1852-1857.

[50] Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2002; 347:465-471.

[51] Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Resp J. 2006; 28: 1245-1257.

[52] Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. Lancet. 1997;350: 630-633.

[53] Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. Eur Resp J. 2002; 20(4): 819-825.

[54] Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL 8 and IGF-I. Thorax. 2003; 58: 752-756.

[55] Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am J Respir Crit Care Med.1999;160: 49S-52S.

[56] Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:49-53.

[57] Suki B, Lutchen KR, Ingenito EP. On the progressive nature of emphysema: roles of proteases, inflammation, and mechanical forces. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168: 516-521.

[58] Tager IF, Tishler PV, Rosner BF, Speizer FE, Litt M. Studies of the familial aggregation of chronic bronchitis and obstructive airways disease. Int J Epidemiol. 1978; 7(1): 55-62.

[59] Tzanakis N, Anagnostopoulou UF, Filaditaki VF, et al. Prevalence of COPD in Greece. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Chest. 2004; 125(3): 892-900.

[60] Waterer GW, Wan JY, Kritchevsky SB, et al. Airflow limitation is underrecognized in well-functioning older people. J Am Geriatr Soc. 2001; 49: 1032-1038.

[61] Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1antitrypsin deficiency associated with emphysema. N Engl J Med. 1987; 316:1055-1062.

[62] Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. Am J Hum Genet. 2000; 66: 187-195.

[63] Yende S, Tuomanen EI, Wunderink RG, et al. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1440-1446.

[64] Yende S, Waterer GW, Tolley EA, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunctionin obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. Thorax. 2006; 61: 10-16.

[65] Zielinski JF, MacNee WF, Wedzicha JF, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis. 1997; 52 (1): 43-47.

# 第 84 章　弥漫性肺实质疾病

原著　VictorJ. Thannickal, Galen B. Toews
译者　罗金梅
审校　肖　毅



## 一、概　况

机体通过肺组织呼吸周围的空气，并把氧气带到全身的循环中，这就涉及肺组织气体交换的基本功能。但是，这也导致肺组织暴露于许多潜在的有害的传染性和非传染性环境因素中。正常的宿主可以清除这些致病因素，并修复这些因素导致的直接或相关的炎性过程引起的损伤。这个过程复杂，但却很和谐，同时在大多数病人中，宿主反应精密的调节可以终止损伤的过程，并且修复正常的肺组织结构和功能。但是，如果炎症和修复反应调节不当，就会出现慢性肺泡/间质重建过程，表现为各种程度的炎症和纤维化。通过循环组织（如药物、全身风湿性疾病）导致的肺血管内皮损伤也可能造成类似的肺组织的炎性/纤维化反应。以上各种机体反应形成了弥漫实质性肺疾病（DPLDs）引起限制性功能障碍的生理基础和异常的气体交换的特点。根据各种潜在的病因和相关因素，DPLDs 包括了至少 150 种不同的临床类型（表 84-1）。所以，DPLDs 是有着共同临床、影像学和生理特点的一类疾病，包括了各种各样的疾病。

表 84-1　弥漫性肺实质疾病的分类（DPLDs）

| | |
|---|---|
| 特发性间质性肺炎（IIP） | 环境（职业暴露）相关的 DPLDs |
| 　特发性肺纤维化（IPF）/寻常型间质性肺炎（UIP） | 有机粉尘/过敏性肺炎（>40 种已知因素） |
| 　非特异性间质性肺炎（NSIP） | 　农民肺 |
| 　隐源性机化性肺炎（COP，BOOP） | 　空调肺/湿化器肺 |
| 　急性间质性肺炎（AIP） | 　养鸽者肺 |
| 　呼吸性细支气管炎伴间质性肺病（RBILD） | 　蔗尘肺 |
| 　脱屑型间质性肺炎（DIP） | 无机粉尘 |
| 　淋巴细胞间质性肺炎（LIP） | 　硅沉着病 |
| 其他 DPLDs（伴原发性肺部受累） | 　石棉沉着病 |
| 　结节病 | 　煤矿工人肺尘埃沉着病 |
| 　组织细胞增多症 X | 　铍肺 |
| 　淋巴管肌瘤病 | 气体/烟雾/蒸汽 |
| 系统性风湿性疾病相关的 DPLDs | 　氧氮化物 |
| 　类风湿关节炎 | 　二氧化硫 |
| 　系统性红斑狼疮 | 　二异氰甲苯 |
| 　硬皮病 | 　金属氧化物 |
| 　多肌炎和皮肌炎 | 　碳氢化合物 |
| 　干燥综合征 | 　环氧树脂及聚类树脂 |
| 　混合性结缔组织病 | 肺泡充填性疾病相关的 DPLDs |

（续 表）

| | |
|---|---|
| 特发性间质性肺炎(IIP) | 环境(职业暴露)相关的 DPLDs |
| 强直性脊柱炎 | 弥漫性肺泡出血 |
| 药物或者治疗相关的 DPLDs | Goodpasture's 综合征 |
| 抗生素 | 特发性肺含铁血黄素沉着症 |
| 抗炎制剂 | 肺泡蛋白沉积症 |
| 心血管药物 | 慢性嗜酸细胞性肺炎 |
| 抗肿瘤药物 | 慢性吸入综合征 |
| 违禁药物 | 脂性肺炎 |
| 食物添加剂 | 肺血管炎相关的 DPLDs |
| 氧气 | Wegener 肉芽肿 |
| 放疗 | Churg-Strauss 综合征 |
| 百草枯 | 过敏性血管炎 |
| | 坏死性结节样肉芽肿病 |
| | 遗传性 DPLDs |
| | 家族性特发性肺纤维化 |
| | 神经纤维瘤病 |
| | 结节性硬化症 |
| | Gaucher's 病 |
| | Niemann-Pick 病 |
| | Hermansky-Pudlak 综合征 |

DPLDs 中发生率最高和最严重的是特发性肺纤维化(IPF),一种未知病因的慢性纤维化疾病。IPF 好发于老年人。老年病人由于内在免疫功能的缺陷和(或)不能做出恰当的修复反应,从而易于发生这种疾病。也有人认为,IPF 好发于老年人是反复的致病因素作用的结果,或是因为难以早期发现 IPF。在这一章里,我们将会关注关于 IPF 发病机制的新观点以及临床医生治疗这类病人的新的挑战。我们也会讨论老年人群中其他相对普遍的 DPLDs。

## 二、流行病学

据估计,美国 DPLDs 的发生率大是 20～40/100 000 人。每年因 DPLDs 入院的有 100 000 人。随着在老年人中使用肺毒性药物来治疗恶性疾病和心血管疾病的增加,加之美国人口中位年龄的增高,DPLDs 的发病率增加。

IPF 现在重新分类至“特发性间质肺炎”(IIPs)这类疾病中(表 84-1)。IIPs 在儿童少见,但随着年龄增长而增加。IPF 是 IIPs 中最常见的一种,发生率各文献报道不一,波动在 6～14.6/100 000 人。年龄>75 岁的老年人,发生率可能超过 175/100 000 人。IPF 的中位年龄是 50—70 岁,几乎未见于≤40 岁的患者。相反,其他 IIPs 如非特异性间质性肺炎(NSIP)好发于年轻人。

## 三、预后和自然史

DPLDs 表现为一组临床综合征,其组织病理类型可以表现为以炎症为主和以纤维化反应为主。其中,以初期炎症组织反应为主的 IIPs 主要有脱屑性间质性肺炎(DIP)和 NSIP,相反,以纤维化为主的组织病理类型主要有寻常型间质肺炎(UIP)。组织类型对临床和预后都有着重要的意义。UIP 作为 IPF 相关的组织类型,预后最差,对抗炎和免疫调节治疗无反应。肺活检诊断的 UIP 中位生存期常常<5 年。其他预示预后差的基线特点包括了低 DLco,A-α 分压差增高、6min 步行试验中的低氧饱和度($SaO_2$<88%),肺动脉高压(mPAP>25mmHg),高分辨 CT(HRCT)上可见“蜂窝肺”。提示预后差的动态预测指标包括 6 个月内用力肺活量(FVC)下降≥10%(预测值),12 个月内 DLCO 下降≥15%(预测值)和呼吸困难评分连续改变。

不同组织病理类型之间的关系仍然不明确。目前，仍不清楚在疾病自然史的过程中，NSIP 是否发生在 UIP 之前，或 UIP 在不同的遗传/易感因素（详见"发病机制"内容）背景下表现出的对未知损伤截然不同的组织反应类型。根据疾病的自然史，IPF 有着显著的遗传异质性。当大部分 UIP 出现稳定和不可抑制的肺功能下降，大部分 IPF 会出现急性加重的过程。目前，急性加重的病因和发生机制仍然不清楚。

## 四、发病机制

DPLDs 的发病机制很复杂。不同组织类型的 IIP 可能有着显著不同的发病机制。UIP 也是 IIP 中最常见的类型，同时 UIP/IPF 的发生随着年龄的增长而增加。这里，我们将主要讨论这个临床综合征的发病机制。IPF 病变主要位于肺实质上。早期肺泡上皮细胞损伤和凋亡的组织病理显示肺泡上皮细胞对有害的物质和（或）内在的异常有着特异性。UIP 纤维化病变在时间和空间上的异质性表明这种损伤可能是反复发作、常年累积形成的。虽然特异性的外在因素还不明确，潜在的病毒感染和环境因素，包括吸烟，可能与 UIP 的发病机制有关系。而肺泡上皮细胞内在功能的缺陷及其后果，可能单因素作用或与外在因素共同作用导致纤维化组织形成（图 84-1）。

越来越多的人认为，衰老过程本质上和细胞衰老的生物学过程可能影响组织修复反应。细胞衰老可能影响肺泡上皮细胞的功能和行为。端粒缩短的衰老上皮细胞通常都对凋亡更加敏感。端粒酶的基因突变和表面蛋白 C 与家族性 IPF 有关，表明与肺泡上皮细胞功能缺陷有关。家族性肺间质纤维化显示出以有着不同外显率的常染色体优势的特点来遗传。目前，尚没有全面评估遗传性 IPF 在普通人群或者相对高危的人群中的数据。不同的肺间质纤维化与 IL-1 受体拮抗药、TNF-α 和组织相容性复合体位点的基因多态性有关。改变生长因子-$\beta_1$ 的基因多态性可导致这种细胞因子的增加，已经被证明与 IPF 的病情更快速地进展有关。因此，年龄和宿主基因决定了纤维化的易感性以及在病理修复的类型中，可能影响个别的纤维化肺部疾病。

复杂的疾病如 UIP/IPF 受到多基因的反应

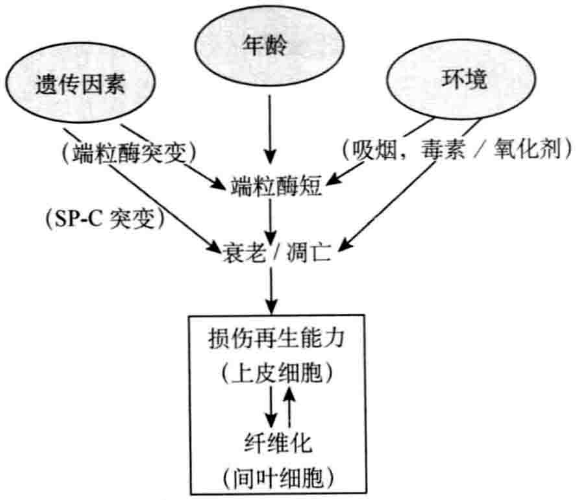



**图 84-1 宿主和环境因素影响上皮细胞的再生力**

端粒酶和表面蛋白 C(SP-C)基因的突变与家族性特发性肺纤维化相关。这些端粒酶和 SP-C 突变导致细胞衰老和损伤，并导致上皮细胞凋亡易感性增加。年龄增长和外源性的氧应激，包括吸烟，同样与端粒缩短和细胞衰老有关。上皮细胞凋亡损害上皮细胞的再生、肺泡屏障功能和潜在的可导致纤维化的间叶细胞的再激活。间质细胞的再激活，相应地可能通过释放可溶性介质使肺泡上皮细胞"信号丢失"，从而导致上皮细胞不能修复

和它们之间的相互作用以及环境的影响。环境因素调节肺部对损伤的反应。其中，最有意义的是吸烟的影响。吸烟与呼吸性细支气管炎伴间质性肺病（RB-ILD）和 DIP 关系非常密切。在大多数病例中，吸烟都是其病因。几乎全部的肺组织细胞增多症 X 诊断都来自主动吸烟者。但是，关于吸烟在 IPF 中的作用也有争议。以前的研究表明吸烟是 IPF 中的独立的危险因素。但是，这些研究都包括除了 UIP 以外的其他 IIP 疾病。有些研究表明，在初始评估时如果该患者吸烟，则比从未吸烟的病人和曾经吸烟的病人预后更好。有趣的是，这种可能的保护机制是与一种组织病理类型相关的，这种组织病理类型表现出间质细胞和肉芽/结缔组织形成减少，但是以肺泡巨噬细胞为主的炎症反应增多。在进展期的 IPF 中，吸烟可能导致间质细胞（肌成纤维细胞）活性下降和（或）增加炎症反应特异类型。

除了上皮细胞，肺间质组织反应可能受到年龄和细胞衰老影响。已经有报道，在各种器官系统中，年龄相关的改变可出现在细胞外基质成分、

细胞黏连分子的表达，以及对生长因子表达的细胞反应中。例如，成纤维细胞老化的基因表达类似慢性损伤修复，同时，成纤维细胞老化也可能导致纤维化形成。衰老的成纤维细胞可能获得一种耐受凋亡的显型。这些研究更加支持上皮-间质细胞这一似乎矛盾的理论，即上皮细胞持续处于不能修复状态，而间质细胞，特别是成纤维细胞，获得对凋亡的耐受性。在损伤-修复的过程中的肌成纤维细胞可能有不同的来源，包括来源于肺组织的肺间质干细胞/成纤维细胞的分化，血液循环的纤维细胞或者肺上皮细胞和内皮细胞的转分化（图 84-2）（彩图 11）。

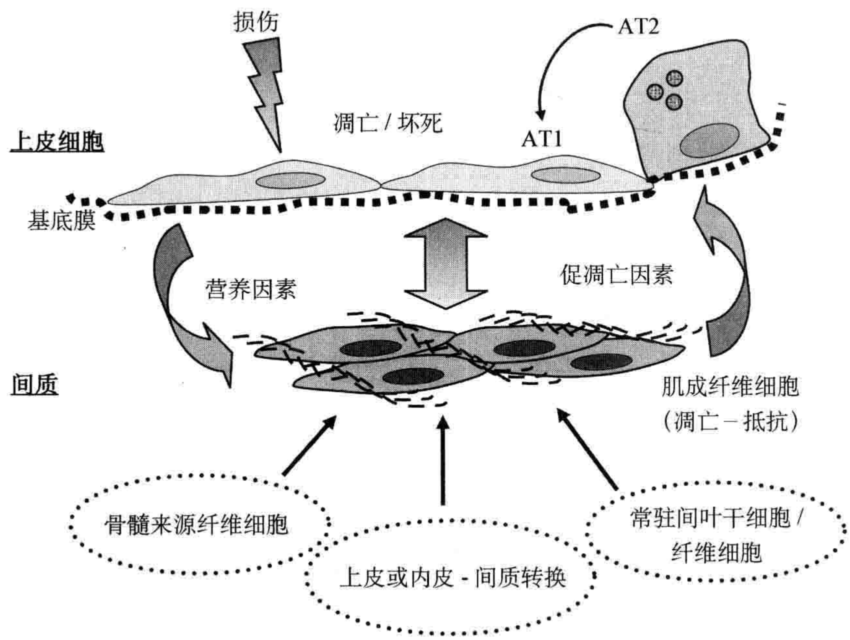



**图 84-2 特发性肺纤维化上皮细胞和间质细胞的相互关系**

目前，IPF 的发病机制表明重复的肺泡上皮损伤导致修复反应的异常和失调，从而导致纤维化。1 型肺泡细胞（AT1）可能对损伤/凋亡更加易感，而 2 型肺泡前驱细胞可通过分化成 1 型肺泡细胞重新组成肺泡上皮细胞。近期研究表明 IPF 的 AT2 可能经过上皮-间质细胞的转变过程。其他潜在的激活间质细胞（肌成纤维细胞）的来源，包括循环纤维细胞和肺部常驻的间质干细胞。肌成纤维细胞，在营养因素转化生长因子-β1 的影响下，获得对细胞凋亡的耐受性。另外，激活的肌成纤维细胞能够分泌可溶性/可扩散的因子如血管紧张素肽、氧化剂和 Fas 配体，这些因素能进一步导致上皮再生的损害和纤维形成

## 五、诊断步骤

### （一）病史

最常见的临床表现是隐匿起病的劳力性呼吸困难，可缓慢进展数月，在一些病例中，可进展数年。呼吸困难初期症状很轻，病人不会因此就诊。呼吸困难也可以由于其他原因如身体状况不佳、正常衰老过程、超重或者病毒感染所致。初期容易误诊为其他疾病（支气管炎、哮喘或心力衰竭）。随着疾病进展，呼吸困难也可发生于静息时。干咳和乏力也是突出的主诉。咳嗽也是隐源性机化性肺炎[COP，也称为闭塞性细支气管炎机化性肺炎，（BOOP）]、嗜酸性肺炎、RB-ILD 和 IPF 常见的症状。胸膜胸痛也可能出现在 DPLDs 相关的系统性风湿性疾病和某些药物导致的疾病中。胸膜胸痛和呼吸困难突然加重提示可能同时发生气胸，这是淋巴管平滑肌瘤病、神经纤维瘤病、结节性硬化症和肺组织细胞增多症 X 特征性的表现。咯血可能也是弥漫性肺泡出血综合征或者淋巴管平滑肌瘤病的表现，而其他 DPLDs 中并不

常见。咯血提示可能存在并发症，如恶性疾病、并发感染或者肺血栓形成。

当DPLDs与风湿性疾病、职业或者环境暴露，或者某种药物治疗相关时，病史常常提示某种特异的疾病。大部分与风湿性疾病相关的DPLDs在出现肺部症状或者提示潜在疾病的肺外症状时，都已经诊断明确。我们常常可以在一个详细的病史中发现环境和职业暴露因素。我们应该得到患者一生详细的职业史，因为大部分的职业相关的DPLDs在出现症状或者影像异常前有着很长的潜伏期。DPLDs相关的暴露因素可能是某种嗜好或者娱乐活动（如养鸽者肺、木工工人肺、农民肺和桑拿者病）。因此，应当寻找职业外的暴露因素。另外，越来越多的处方和非处方药物也可能造成DPLD。化疗药物有着不同的潜伏期，从数周到数年不等，因此，在诊断过程中，也需要询问目前和从前的药物治疗史。

其他方面的病史，虽然不提示特异的病因，也可能对诊断有帮助。吸烟史与组织细胞增多症X、RB-ILD和Goodpasture综合征相关的肺出血有很密切的关系。相反，过敏性肺炎和结节病则很少发生在主动吸烟者中。吸烟在IPF中的作用不明确。它作为发生IPF的危险因素的同时，也与病情进展呈负相关。年龄和性别在初始评估时都很重要。IPF几乎全部发生在中年和老年人中。结节病、组织细胞增多症X、淋巴管肌瘤病和遗传因素导致的DPLDs（表84-1）一般都在40岁前诊断，因此，在老年人中发病不常见。老年人更容易误吸；胃食管反流的病史常常提示慢性吸入综合征的可能。应用矿物质油滴鼻药或者石油制品也可能提高类脂性肺炎的可能。

### （二）体格检查

IPF和其他UIP相关的DPLDs典型的表现是听诊时在吸气末期可听到特征性的双侧基底部、捻发音样的（“爆裂样”）啰音，偶然可以听到喘鸣音、鼾音和粗湿啰音。在疾病的早期肺部体检可以是正常的。随着疾病进展，可能会出现休息状态的心动过速和呼吸急促。杵状指在IPF中相对常见，但在其他的DPLDs中如结节病则不常见。肥大性肺性骨关节病罕见。已知的DPLDs出现新发的杵状指提示可能并发肺部恶性疾病。在病情的早期，心脏检查可以是正常的。随着病情的进展，出现肺循环高压和肺源性心脏病，P2亢进，三尖瓣关闭不全，右心室突出和周围水肿。肺外的表现包括皮肤和关节的表现，提示全身性风湿性疾病的可能。

### （三）实验室检查

实验室检查可以确定或者提示DPLDs的诊断，但很少是诊断性的检查。风湿性的因素和抗核抗体偶尔出现在ILD中，但并不一定表明潜在的胶原血管性疾病。血浆免疫球蛋白可能也会升高，但无特异性。如果怀疑过敏性肺炎，应该检测针对少数的吸入性有机物抗原的血清沉淀抗体。如果怀疑Wegener’s肉芽肿，应该检测抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）。当怀疑Goodpasture’s综合征时，需要检测抗基底膜抗体。DPLDs的心电图（ECG）常常正常。随着肺泡毛细血管单位的进行性损失，ECG可能会出现右心房和右心室劳损的表现。

### （四）胸部影像学检查

胸部影像检查是DPLDs实用和有效的筛查手段。10%的DPLDs的HRCT可能正常。HRCT特征性的影像特点以及适当的临床病史和体格检查可能提示或者支持某种特异性的诊断。在DPLDs中，典型的影像特点是主要位于外周的和双下肺野的网状阴影。更严重的病变可出现远端空腔的囊性扩张（蜂窝肺），气道扩张和管壁的增厚导致的牵拉性的支气管扩张。在其他类型的DPLDs中，结节和网状结节渗出可能更常见。肺泡填充性疾病常常表现为边缘不清的肺泡结节（腺泡花环）和支气管气相。弥漫的磨玻璃样改变常常是活动性肺泡炎如DIP、RB-ILD、“细胞性的”NSIP和过敏性肺炎的特点。

### （五）高分辨率CT（HRCT）

HRCT使用非增强的薄层（1～2mm）扫描，诊断DPLDs比标准的胸部影像检查更有优势。HRCT有着更好的空间分辨率，可达到肺小叶的水平。在胸部影像检查正常的病人中，应用HRCT确定是否累及肺实质非常有用，且在某些病例中，可以协助确诊。普通影像检查正常而HRCT异常的疾病包括石棉沉着病、硅沉着病、结节病和硬皮病。相反，一些病理证实的DPLDs的HRCT可能是正常的。所以，HRCT正常不能完全除外ILD。在这种情况下，生理学的指标

如活动后的气体交换指标可能更加敏感。HRCT也可以用于评估治疗的反应和确定经气管和开胸肺活检的适应证。近期研究表明，由有经验的肺脏病学家和影像学家读HRCT得到的结果，结合临床资料可以基本确定IPF的诊断，这可能使某些患者避免肺活检。

**（六）肺功能试验**

生理学的检查可确定DPLDs相关的生理学异常，确定其严重程度，同时提示预后和治疗反应。DPLDs典型的生理异常包括肺容积减小[肺活量、肺总量(TLC)]，弥散量(Dlco)下降，正常或者增高的1s用力呼气量($FEV_1$)与FVC的比值。静态肺顺应性减少(任何经肺压下的肺容量减少)和最大的经肺压增加(针对开放纤维化肺泡产生的高负压)。组织细胞增多症X、淋巴管肌瘤病、神经纤维瘤病、结节病和结节性硬化，没有上述典型表现，它们以气道疾病为主，主要表现为气流受限和TLC增加。BOOP主要表现为混合性通气功能障碍。

典型的动脉血气分析结果主要表现为轻度的缺氧，二氧化碳潴留少见。大多数的DPLDs表现为休息和活动后分钟通气量增高，$PCO_2$下降和代偿性呼吸性碱中毒。分钟通气量增加主要是因为呼吸频率增加，而不是潮气量增加，而这种高通气状态是由于肺实质结构紊乱中的机械受体变化，从而使刺激呼吸中枢的神经信号增加所导致的，而不是由于酸碱失衡或者低氧的原因。DPLDs的活动耐量受到明显限制。活动后的动脉氧分压($PO_2$)下降，动脉二氧化碳通常不变。异常的通气灌注和严重的弥散异常造成DPLDs的低氧。而弥散功能异常，最初被认为是由于肺泡壁增厚所致，现在则认为是由于毛细血管横断面积的丢失以及红细胞通过肺功能性毛细血管的速度太快，而使血红蛋白不能达到完全饱和。DPLDs动脉pH常常是正常的，但会在氧源性肌肉的无氧代谢中出现活动后pH下降。

**（七）支气管镜**

支气管血管束分布异常、肺泡填充性疾病或、怀疑感染性疾病，都有支气管镜检查的适应证。结节病、癌性淋巴管炎和淋巴管肌瘤病常有支气管血管束的组织病理异常，而经支气管活检常有特征性的表现。如果在灌洗液标本中发现感染证据和肿瘤细胞，支气管灌洗(BAL)则具有诊断意义。BAL也常用在分析细胞成分、细胞产物和肺组织远端气腔的蛋白。以嗜酸性粒细胞连接为主，并且结合临床和影像的特点可以诊断嗜酸性肺炎。在组织细胞增多症X中，BAL单核细胞的超微研究提示朗格汉斯细胞的典型的Birbeck颗粒。表面蛋白特殊的染色可提示肺泡蛋白沉积症。但是，BAL常常不是特异的，因为它在推测病理类型、病情程度的分级，或者提示治疗反应都有一定的限制性(纤维化与炎症)。

**（八）肺活检**

如果临床、影像和(或)支气管镜结果都不特异，那么诊断DPLDs主要还是依靠外科肺活检获得的肺实质的组织病理结果。在大部分的病人中，视频辅助的胸腔镜肺活检可以确立特异的诊断。开胸肺活检的死亡率<1%，致病率<3%。确立最理想的诊断需要权衡潜在的风险，特别是有并发症的老年病人。当诊断确立后，还需要考虑选择有效的治疗措施。目前针对IPF有效的治疗还很有限。

## 六、治疗措施

治疗的目的是消除有害的因素，抑制活动性炎症，减轻或者治疗疾病的并发症。避免病因，如药物和职业暴露，可以使病情缓解或者稳定。如果有症状，同样需要短程的抗感染治疗。在这种病人中，必须要去除感染性因素才能开始经验性的免疫抑制治疗。风湿性疾病相关的DPLDs的治疗主要是应用泼尼松联合或者不联合环磷酰胺(Cytoxan)抑制全身性的免疫反应。其他的DPLDs如结节病和肺血管炎对这种治疗更加敏感。

在IIPs中使用抗炎药物的效果取决于疾病的种类。通常，NSIP、COP、RB-ILD、DIP和LIP对抗炎治疗有效，而IPF/UIP和AIP则不然。在那些不能进行肺活检，而怀疑非IPF的疾病时，应开始试验性抗感染治疗。当N-乙酰半胱氨酸(NAC)加上泼尼松联合硫唑嘌呤治疗时，FVC和$DL_{CO}$的下降率减少。免疫抑制剂治疗最好在3～6个月内应用，并评估期间肺功能、影像学检查和临床症状这些指标的改善情况。然而，老年人往往对治疗反应不佳。通常，治疗效果较好的病人

年龄都在 50 岁以下，女性多见，并且可能同时存在 NSIP。如果没有改善，应该停用免疫抑制剂。在抗炎效果不佳的病人中，进行更强效的抗炎治疗（如环磷酰胺）效果是不显著的。有活动性肺泡炎（通过 BALF 或 HRCT 确定）的系统性硬皮病的病人，口服 1 年环磷酰胺的治疗，在肺功能、呼吸困难、皮肤变厚和生活质量方面，有着中度的疗效。

尽管很早经过了批准，一项干扰素 γ-1b（Actimmune）治疗 IPF 的的Ⅲ期临床试验被终止，因为总生存率的结果超出了界定的停药范围，从而显示出这个药物毫无作用。在一项针对 826 例随机病人的研究中 115 例死亡，14.5%的病人为干扰素 γ-1b 组，而 12.7%是安慰剂组。其他的药物的Ⅱ/Ⅲ临床试验包括吡非尼酮（一种口服的活化的成纤维细胞活化和增值的小分子抑制药）、波生坦（内皮素受体拮抗药）和甲磺酸伊马替尼（一种酪氨酸激酶抑制药）。有一些其他的药物处在Ⅰ期或者更早期的药物试验。目前仍没有 FDA 批准的治疗 IPF 药物，强烈建议这类病人参与临床试验，包括那些国际健康组织建议发起的临床试验。

建议在休息或者活动后出现低氧或者氧饱和度下降（≤88%）的病人中给予早期氧疗，这种措施可以预防或者延迟肺动脉高压相关的并发症。已经出现肺动脉高压和肺源性心脏病的病人应该给予支持治疗，包括利尿药、强心药物、血管舒张药物和抗凝药物。在慢性的 DPLDs 中应该给予流感疫苗和肺炎球菌疫苗治疗。

肺移植可作为难治性终末期 DPLDs 病人的选择。对于大部分这样的病人都选择单肺移植。大多数移植中心目前的移植不包括年龄超过 65 岁的病人。2 年的生存率为 60%～80%，大部分的死亡原因是继发于免疫抑制药治疗或者慢性移植斥反应的感染。5 年生存率约为 50%，并且受到初期发生慢性移植排斥反应的影响。

## 七、展　望

对于研究 DPLDs，特别是那些特发性 DPLDs（IIPs）的临床医师来说，面临的主要问题是，如何在潜在的炎症和修复过程还处于可控制的时候，做到早期诊断，并准确地判断炎症和纤维化的程度。在以纤维化为主的病变中，如 UIP/IPF，抗炎效果不佳，而大多数的抗纤维化措施仍然在研究之中。随着炎症和纤维化关系和导致 IIPs 各种特征的分子结构的更深入的了解，正在逐渐开展更有针对性地治疗措施。而正在开展的生物学方法，使各种类型的病人得到更准确的基因分型/显型分型，从而更明确各种潜在的疾病过程，并得到更特异的“个性化”治疗。

## 参 考 文 献


［1］ American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Thisjoint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:277-304.

［2］ Collard HR, King TE, Jr., Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168: 538-542.

［3］ Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2005; 353: 2229-2242.

［4］ Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 1722-1727.

［5］ Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2001;345:517-525.

［6］ Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1301-1315.

［7］ King TE, Jr, SchwarzMI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 1025-1032.

[8] Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168: 1084-1090.

[9] Lama VN, Smith L, Badri L, et al. Evidence for tissue-resident mesenchymal stem cells in human adult lung from studies of transplanted allografts. J Clin Invest. 2007;117:989-996.

[10] Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2004; 350: 125-133.

[11] Thannickal VJ, Toews GB, White ES, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Annu Rev Med. 2004; 55: 395-417.

[12] Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-β1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Pathol. 2005;166:1321-1332.

# 第 85 章　肾功能的改变

原著　Jocelyn Wiggins, Sanjeevkumar R. Patel
译者　敖强国
审校　赵佳慧　程庆砾

## 一、流行病学资料

在老年人群中，肾衰竭是一个越来越重要的问题。美国肾脏病登录系统（USRDS）要求所有接受美国老年医疗保险资助的透析单位登录该系统并详细填写终末期肾病（ESKD）患者资料，因此，全美国超过了 95%接受肾脏替代治疗患者资料都能被其收录。其 2006 年度公布的数据显示，65 岁以上人群中每年每 1000 人约有 1.5 人因 ESKD 开始接受肾脏替代治疗，此比例在所有年龄组中是最高的。在过去的 10 多年里，75 岁以上登记治疗的老年患者数量增加了 41%，80 岁以上人群则增加了 48%。目前，在全美国人群中大约有 4/1000 人在进行维持性肾脏替代治疗，75 岁以上人群的肾脏替代治疗比例更以每年 10%的比例增长。ESKD 患病率的高峰在 70－74 岁人群，65－69 岁人群次之。相对应的是，20－44 岁人群 ESKD 的患病率保持在一个平稳水平，而 45－64 岁人群仅有 6%增长。虽然老年人群肾脏替代治疗数量增长的原因之一在于社会为老年患者提供了更加积极的治疗，但更主要的原因在于长寿带来的各种器官伴随年龄增长的慢性改变。其中肾脏常见改变与年龄增长密切相关，并且高血压、糖尿病等常见疾病会加速这些改变。

## 二、肾脏的衰老

肾脏的衰老包括结构和功能的改变。动物实验，尤其是啮齿类动物的衰老研究发现其衰老模式与人类并不完全相同。例如，老鼠一生中肾脏重量都在不断地增加，而人类肾脏体积和尺寸的巅峰在 30－40 岁，此后开始逐渐下降。因此应注意动物模型中所发生的改变不可能平行的反射到人类。病史资料中尸体解剖关于肾脏改变的描述并不能区别是肾脏本身病变抑或是重要并发症所致的肾脏改变。最近，衰老方面的研究在一系列纵向研究上取得了明显进展。如在 Baltimore 纵向衰老研究中，参与研究志愿者的病史资料均有完好的记录。也有不少从肾移植人群中积累的资料。尽管临床上对移植肾供体需要进行严格的肾功能及并发症的医学评估，但目前对老年活体供肾的使用仍不断增加。从没有并发症的正常衰老肾脏中获取的资料表明，肾脏老化主要以肾功能的自然衰退为特点，伴随着肾小球基底膜增厚、系膜区增宽及局灶肾小球硬化。

### （一）肾功能改变

人类和动物模型均证实衰老会导致肾功能的改变。虽然正常衰老过程中，水、电解质等内环境能稳定在正常水平，但肾脏的储备能力仍进行性下降，直接导致肾脏对水、盐调节能力的减弱。临床表现为肾脏在急性疾病中更易受累，而高血压等慢性疾病能加重增龄所致的肾脏储备能力的降低，可以预期此类患者的肾脏更易受损。因此，增龄应该作为影响肾功能变化的独立因素之一。

1. *肾脏血流*　肾脏平均血流量每 10 年约降低 10%。90 岁时，肾脏平均血流量将由每分钟每 $1.73m^2$ 体表面积 600ml 降低至每分钟每 $1.73m^2$ 体表面积 300ml，同时伴随出球、入球小动脉阻力的不断增加。这些改变的发生独立于心输出量和肾脏体积的减小。肾血流量的下降导致了衰老肾脏对水、电解质变化调节能力的降低。

2. 肾小球滤过率(GFR)　新近研究发现，老年人肾脏的改变无论在速度还是程度上都存在很大的差异。大约30%的人在正常衰老过程中肾功能无明显下降。大部分人在40岁以后每10年肾小球滤过率和肾血流量分别下降大约10%。5%～10%的人即使在没有明确的并发症的情况下，肾功能也会加速下降。随年龄增长，肌肉组织体积会出现稳定的下降，导致肌酐生成减少，血清肌酐可保持恒定。因此，应认真对待血清肌酐的升高，而不可当作正常衰老而忽略。图85-1显示，如果老年人血清肌酐在正常范围的上限，肾功能已显著下降，当接受药物治疗时，应该考虑根据肾功能来调整药物剂量。这些曲线是按照70kg的男性血清肌酐值采用Cockcroft Gault公式计算得出。

$$内生肌酐清除率=\frac{(140-年龄)\times[体重(kg)]}{72\times 血清肌酐(mg/dl)}$$

女性采用该公式应乘以0.85，曲线将下移。肌肉量少的老年体弱女性使用该公式计算可能会高估GFR。肾功能随着年龄而平稳下降有其独特的临床表现，比如水、钠排泄能力受损。因此，老年人输液治疗时要特别注意防止细胞外容量的超负荷。

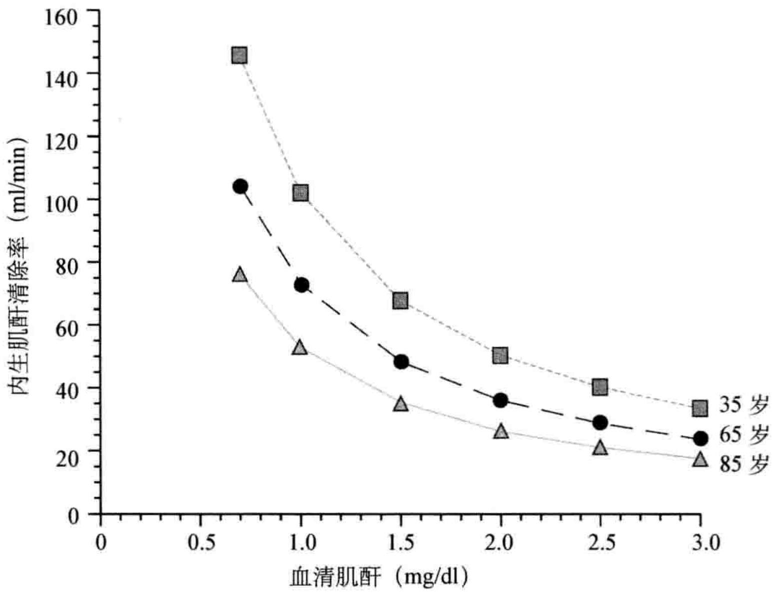



**图85-1　血清肌酐与计算内生肌酐清除率的关系**

70kg男性，分别为35岁、65岁及85岁时

1999年，出现了改良的估测GFR的公式，即MDRD公式(此公式是从Modification of Diet in Renal Disease study试验中得出的)。现在许多临床实验室无论是在基本实验报告单还是在综合代谢实验报告单中都自动采用MDRD公式估测值来报告肾小球滤过率。有些单位则需要指定在“肾脏实验室报告单”中采用此方式报告肾小球滤过率。值得注意的是，推算MDRD公式的数据资料来源于社区18－70岁的志愿者，在老年或体弱人群中还没有得到确认。一些研究者在老年患者中观察了MDRD公式的应用情况并与Cockcroft Gault公式、收集24h尿测定的内生肌酐清除率、碘酞酸盐清除率或者所有方法结合使用得出的结果进行了比较，所有的研究均显示这些方法在老年患者和体重较为极端的患者群中结果差异很大。在老年医学实践中应清楚了解这些公式的局限性。虽然碘酞酸盐清除率可以作为金标准，但因太昂贵而不能作为常规应用。基于收集24h尿测定的肌酐清除率较为可靠，但由于近端小管会分泌少量肌酐到尿液中，而且尿中肌酐不会被全部滤过，因此该方法会导致GFR被高估，但在高龄老年和衰弱患者中，该方法仍然比其他公式计算的GFR更为可靠。

3. **肾病的分级**　肾病分级在过去的几年里

经历了一次重要的修订。美国肾脏基金会发起的共识委员会于 2002 年 2 月公布了新的临床实践指南。传统的慢性肾功能不全(CRI)已经被慢性肾脏病(CKD)代替,ESKD 改称为肾衰竭。CKD 定义为肾损伤或肾功能降低超过 3 个月。肾衰竭定义为 GFR<15ml/min 或需要开始肾脏替代治疗。随同肾病更名,委员会参照纽约充血性心力衰竭分类对分级系统也进行了结构性调整,为标准化诊断和提供预防性治疗提供了可能。不考虑根底疾病的诊断,目前 CKD 分为 5 期。CKD 分期包括了由 1 期肾损伤(早期蛋白尿)但肾功能正常,直至发展到 5 期肾衰竭(表 85-1)。GFR 下降同时伴随了广泛的并发症(表 85-2)。早期发现肾损伤有助于医生筛选和管理这些并发症并进行治疗,提高生活质量。美国肾脏基金会推荐当患者到达 CKD 4 期时应接受肾脏病专科治疗,以便更好的防治并发症,如酸中毒、磷潴留以及贫血,同时应开始准备肾脏替代治疗。

表 85-1 慢性肾病分期(美国肾脏基金会)

| 分期 | 描述 | GFR [ml/(min・1.73m²)] |
|---|---|---|
| 1 | GFR 正常或升高,但出现肾损害的临床表现 | >90 |
| 2 | 肾损害,GFR 轻度降低 | 60~89 |
| 3 | GFR 中度降低 | 30~59 |
| 4 | GFR 重度降低 | 15~29 |
| 5 | 肾衰竭 | <15 或需要透析 |

表 85-2 慢性肾脏病的并发症

| |
|---|
| 高血压 |
| 贫血 |
| 心血管疾病患病率、死亡率增加 |
| 钙磷代谢紊乱 |
| 营养不良 |
| 骨代谢疾病 |
| 神经系统疾病 |
| 健康和功能性损伤 |
| 抑郁 |

4. *蛋白尿* 尽管随着增龄 GFR 会显著下降,但蛋白尿并不是衰老的正常表现。蛋白尿往往是一个病理表现,需要引起充分重视。相反,在大多数啮齿类动物模型中,特别是大鼠,蛋白尿是肾脏衰老的一个正常特点。在阅读衰老文献时,应充分认识人与啮齿类动物之间的差别。

5. *肾小管功能* 众所周知,老年人对急性肾衰竭更加易感。大量关于肾小管功能的资料来源于动物研究,特别是大鼠模型。老年大鼠随着衰老自然出现蛋白尿,而蛋白质负荷被认为对肾小管有毒性作用。既然蛋白尿不是人类衰老正常表现之一,那么这些动物研究不可能提供准确的人类肾小管功能变化规律。另外,有大量的动物研究关注于老年肾脏血管收缩和反应性的血流减慢,对 ANP、乙酰胆碱反应的损伤,对 β 肾上腺素刺激的 cAMP 反应减弱等。然而,目前没有任何研究在人体上获得证实。功能性磁共振检查已经证实在老年志愿者中肾髓质的氧化调节能力降低。导致这种变化的原因是固有血管改变还是肾脏自身内分泌系统如前列腺素系统、多巴胺系统、NO 系统、利钠肽系统或内皮素系统等的改变还不清楚。最终临床表现为对急性缺血性肾衰竭敏感性增加。

动物实验和人体实验均已发现老年肾脏的浓缩功能受损。受损的原因在于肾小管上皮细胞自身缺陷或是对 ADH 的反应性降低还不清楚。研究表明,酸化尿液的能力受损,临床表现为酸负荷排泄降低。不管基础的机制如何,老年个体在遭受损害时更不易维持正常的内环境稳定。尽管肾小管转运功能,如葡萄糖、氨基酸转运等,存在年龄相关的下降,并且这些下降与 GFR 下降紧密相连,但目前仍认为这些改变与肾单位的丧失有关,而不代表肾小管的衰老。钠、钾离子平衡、水调节年龄相关的改变将在第 88 章节讨论。

老年个体对各种肾毒性损伤更加敏感。在选择和使用抗生素或者其他可能危害肾脏药物时应慎重考虑。增龄是发生对比剂肾病的危险因素之一。在使用对比剂检查前应当采取特殊的处理来预防对比剂肾病的发生。

6. *供体器官的存活力* 年龄同样可以影响供体肾脏的存活力。随着各类器官捐赠的稳定增长,更多的供体肾脏可提供给老年人群行肾移植治疗。虽然全美国仅有不足 5% 的 ESKD 老年患者考虑采用肾移植治疗,但目前不少移植计划可

常规为60—70岁健康状况尚好的患者提供器官移植。供体肾脏通常来源于年龄相同的配偶或其他家庭成员。供体肾脏的年龄是移植肾存活的独立危险因素。老年患者发生排斥反应危险较低的现象并非为免疫介导。移植器官通常表现为移植后功能延迟，伴随着慢性同种异体移植性肾病，血清肌酐在长时间内维持在高水平，推测其原因可能为老年肾脏对损伤的反应不良，但这一观点目前尚缺乏真实的科学证据支持。

**(二)肾脏基本结构的改变**

100多年的精确研究使我们能够根据患者年龄了解基础的解剖学改变。

1. 大体解剖　肾脏从出生到青春期持续的增长，到30岁左右达到最大的重量和体积。与多数实验动物不同，人类的肾脏重量在40岁以后开始下降，并且持续至终身。肾脏重量和体积下降主要发生在肾皮质，肾髓质的变化相对较小。

2. 肾小球　一个健康、年轻人的肾脏大约包含有1百万个肾单位。没有证据表明出生后肾单位继续增加。这也是低体重儿初始肾单位较少而在未来的一生中更易发生肾衰竭假设的基础。虽然有一些观察数据支持这一假设，但与之关联的原因还没有被证实。40岁左右开始随着年龄增长出现肾单位数量的稳定减少，肾单位的减少被认为是GFR下降的基础，从尸体解剖获得的没有肾脏病史的肾脏研究结果证实了这一观点。光学显微镜下显示肾小球的局灶硬化逐渐增多并伴随着肾小球基底膜的增厚，肾小球硬化的比例随着年龄增长也逐渐增多。50岁时，所有的受试者均有肾小球硬化的证据，肾小球硬化的比例随着年龄的增长而增多。

3. 与年龄相关肾小球硬化　典型的肾小球硬化在30—40岁期间第1次出现。最初表现为节段性改变，即一部分肾小球无细胞化，正常的结构被细胞外基质替代。肾小球毛细血管襻粘连在Bowman囊上(图85-2)。逐渐地整个肾小球出现硬化和萎缩，导致肾单位减少和肾滤过能力的降低。局灶性肾小球硬化在整个肾皮质中随机出现但触发机制尚不清楚。肾小球随年龄增长而增大，伴随这种增大，内皮和系膜细胞增多，故肾小球区域细胞数的比例保持不变。足细胞是组成肾小球滤过屏障的特殊细胞，也开始分裂增殖，但足细胞并不能像肾小球体积增大那样快速增殖，其在肾小球的固有细胞总数中所占的比例逐渐减少。由于需要足细胞覆盖的滤过膜区域的增加，足细胞数量的减少，使肾小球基底膜留下裸露的区域，正是这些基底膜裸露的区域在肾小球硬化过程中扮演了触发器的角色。许多不同的肾小球硬化实验模型认为足细胞的丢失或无功能化是硬化触发的标志事件。在我们的实验室，建立了在足细胞表达白喉毒素受体的转基因大鼠，我们可以通过调整剂量的方式减少足细胞。我们发现足细胞的丢失出现在肾小球硬化之前，在尿液中检测到的足细胞标志物能够早于肾小球全球硬化的发生。

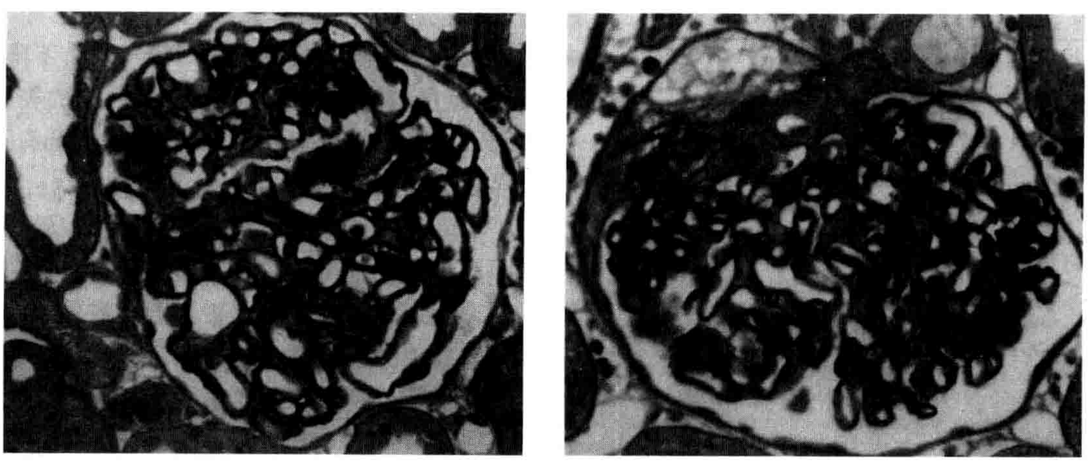


**图85-2　24月龄Fisher 344大鼠的肾小球用足细胞标志物-GLEPP1染色，背景染色为PAS**

左图：正常肾小球显示正常肾小球毛细血管丛结构。右图：年龄相关的肾小球硬化，显示正常的细胞结构被细胞外基质替代，并且与Bowman囊粘连

当然，诱导肾小球损伤的模型在人类并不存在。然而，研究显示在1型糖尿病患者的肾脏出现糖尿病肾病时，肾脏的足细胞选择性丧失。在Pima印第安人的2型糖尿病患者中每个肾小球足细胞的数量可以很好地预测糖尿病肾病的进展。在大鼠肾脏衰老的研究结果也显示肾小球足细胞数量下降的同时伴随着肾小球硬化的出现。

有学者提出肾小球系膜细胞在硬化起始过程中发挥作用的假设。肯定的是，随着年龄增长，肾小球系膜基质和系膜细胞会增多。然而，在不同种类的大鼠模型中，系膜增殖的变化与年龄相关肾小球硬化的关系并不一致。也有学者在肾小球硬化大鼠模型中并未观察到系膜增生的现象，这些研究提示肾小球系膜增生是老化过程中的一个良性表现而不是一个病理表现。

4. *肾小管*　随着肾小球的丧失，肾单位的肾小管部分通常也会退化并被结缔组织所替代。余下的肾单位则会出现肾小管的肥大和增生，主要表现在近曲小管。随着皮质变薄，小管长度变短，远曲小管出现憩室。同时随着肾单位减少，会出现广泛的肾小管间质纤维化。远端小管的结构通常不会随着年龄增长而表现出显著的改变。

5. *血管系统*　与循环系统其他动脉血管的改变类似，肾动脉血管壁随着年龄增长而增厚。肾小动脉会出现扭曲导致血管腔不规则。肾小球硬化后，由于出球小动脉和入球小动脉直接相连，肾小球毛细血管的丧失，常可形成动静脉分流，这种分流对维持髓质的血流量非常重要。实验动物和人类的生理学研究已经证明，随着年龄增长，肾血流量减少，肾血管阻力增加。对健康老年人群中获得的供体肾脏进行灌注研究的结果显示，随着年龄的增长，肾脏的灌注明显降低，其程度甚于肾脏重量的减轻。这些发现提示肾血流量的减少是肾功能随年龄改变的一个重要因素。这些改变导致老年个体对急性肾衰竭、容量负荷过重和电解质紊乱更加易感。

就如同身体的其他组织一样，肾脏也可能发生梗死。由于每分钟会有1/5的循环血容量经过肾脏，因此肾脏的动脉血管非常容易出现栓塞。如果临床上有其他血管栓塞的形成，那么肾脏也很有可能出现血管的栓塞。因此，伴有广泛血管病变的老年个体出现加速的肾功能损害时应警惕血栓性疾病。

## 三、肾功能衰退的主要机制

目前，关于老年人群肾脏结构和功能改变的机制尚没有明确的共识。然而，遗传和环境这两种因素对肾脏衰老的重要影响已经非常明确。

**(一)遗传缺陷**

目前仍没有发现引起年龄相关肾小球硬化的基因。从动物实验研究累积的证据，结合人类基因遗传缺陷的证据，可为寻找机体肾衰竭的易感基因提供帮助。

1. *动物研究*　大鼠对肾衰竭特别敏感，因此大多数的肾病模型都是在各种实验大鼠品系中完成的。研究发现，在年龄相关肾小球硬化易感性方面存在着显著的品系差别，由于这些大鼠生存在没有病原菌环境中，并且喂食统一的科学配制的饮食，这些研究结果强烈提示了遗传背景对年龄相关肾小球硬化的影响。有研究发现在血压正常的Milan大鼠，早在5月龄时已经出现肾小球硬化的表现，在10月龄时病变更加广泛；这种情况发生时并无高血压出现，同时给予ACEI也没有改善。作为对照组的Wistar大鼠，在同期并没有出现显著的病变。Sprague-Dawley(SD)大鼠，年龄相关的肾小球硬化最早在9月龄开始出现，18月龄时出现广泛病变。而对于Fischer 344大鼠，直到2年龄仍没有明显的肾小球硬化出现，此后则出现相当快速的进展。其他鼠系则显示出对肾病显著的抵抗力，Brown Norway大鼠直到32月龄时才出现较少的硬化，这个月龄的大鼠已经属于高龄了。

2. *人类研究*　显然，这种对遗传种系的研究不能在人类复制。然而，有些观察资料发现在人类遗传易感性方面也有类似的改变。不少的横向研究、供体器官资料和纵向研究资料均清楚地显示随着年龄变化，肾功能存在着很大的差异。有5%～10%的人群，即使在没有危险因素(如高血压等)存在的情况下，肾功能也可随着年龄的增长而快速减退，而有30%的人群肾功能在年龄增长时却无明显的减退。在伴有并发症时，肾脏病变的进展也存在着很大的差异。某些糖尿病患者永远不会发展为肾病，而另外一些糖尿病患者可能在糖尿病病程的早期就快速进展出现肾脏病变，

这些观察均提示存在着潜在的遗传易感性。除去意外原因导致的肾脏病变，在非洲裔美国人中肾病的发病率远远高于高加索人。即使在同一种族中，肾脏的易损性也存在显著区别，例如一个在一级亲属中有进行肾脏替代治疗的非洲裔美国人如出现高血压、糖尿病、狼疮等疾病，其发展为肾病的概率是那些具有同样疾病而没有肾病家族史非洲裔美国人的9倍。同样，HIV相关的肾小球硬化症几乎仅在非洲裔美国人中出现，而HIV相关的肾小球系膜增生和免疫复合物肾小球肾炎在所有人种中出现的比例则是相似的。这些现象为肾小球硬化发生的遗传易感性提供了相关的证据。目前，已经有大量的物力和人力投入到肾脏疾病易感基因识别的研究中，可以预期人类肾病遗传易感性方面的认识将会有明显的进展。

**(二)环境致病因素**

众所周知，某些疾病易导致肾衰竭，并可加速年龄相关肾小球硬化的进程，这些疾病中最常见的是高血压和糖尿病，两者在老年人群中多见。除此之外，其他几种可能的因素在肾脏老龄改变中也起到一定的作用。

1. 饮食　啮齿类动物模型中肾脏最显著的发现之一是限制热量摄入可以完全阻止年龄相关性肾病的发生。例如与自由摄食的动物比较，在只给予2/3能量的动物身上，与老龄相关的肾脏解剖和功能的改变完全没有出现。甚至当它们比自由摄食的小鼠多活1/3的时间后，也没有发生年龄相关肾小球硬化。目前有一些解释试图说明这些现象的原因。

2. 自由基和脂质过氧化物　限制能量对肾脏增龄病变的影响可能是减少了体内自由基和脂质过氧化物的生成。目前，有大量的文献讨论自由基对细胞系统的损害作用和在衰老中的作用。本章不再对这些文献进行复述。自由基生成最重要的结果是脂质过氧化物对细胞蛋白、脂质、核酸的损害。能量摄入的增加会增加氧自由基的生成并加速衰老的损害。该假说促使人们对抗氧化剂减慢衰老的过程产生兴趣。有研究观察了50U/kg维生素E治疗SD大鼠的疗效，结果发现，尽管它可以降低氧化应激反应、减慢GFR的下降速率，但不能阻止肾小球硬化。维生素E在人类的多种研究结果也令人失望。

3. 蛋白限制　能量限制的好处源自饮食中蛋白摄入的减少。过去大量关于限制蛋白饮食的实验动物肾病模型研究中，实验组和对照组并未给予同等能量的饮食，限制蛋白的同时也限制了能量的摄入。虽然多数研究都显示其能延缓肾脏病变的进程，但是这些结果并没有被总能量摄入所校正。Fischer 344大鼠自发的年龄相关肾小球硬化研究结果显示，在防止年龄相关肾功能下降作用上，限制蛋白摄入的效果明显差于限制能量的效果。已经证实在给予等能量饮食的大鼠中，限制蛋白的获益程度相当于摄入蛋白类型从酪蛋白转换成大豆蛋白的获益。相反，限制能量摄入的动物尽管寿命显著延长，但很少或没有肾功能的下降，也不表现出显著的肾小球硬化。与自由摄食的对照组大鼠比较，给予高蛋白饮食但限制了40%能量的大鼠的年龄相关肾小球硬化也明显减少。由此可见，限制蛋白摄入在预防年龄相关肾病上虽有一定的益处，但与限制能量摄入的获益相比甚微。几乎没有饮食试验研究关注饮食中的钠、磷、钙含量。许多限制蛋白摄入的实验结果能够被限制磷摄入的研究结果所复制。但这些实验结果是否同样适用于人类仍不清楚。一项80岁以上人群的观察研究发现，健康素食者(每日平均蛋白摄入30g)与非素食者(每日平均蛋白摄入100g)比较在肾功能方面无明显差异。这一研究也证实，限制肾病患者蛋白摄入仅有助于减轻尿毒症症状，而对于年龄相关肾脏改变方面无明显作用。

4. 脂质　目前已经明确证实脂质与心血管疾病的关联，限制脂质摄入同时治疗高脂血症有助于预防或延缓心血管疾病进程。保护肾脏血管的完整和功能对于维持肾脏正常功能无疑是非常重要的。肾病时控制脂质后获益的证据目前主要来源于糖尿病动物模型。动物研究中给予高脂饮食能够加速肾病的进展，但多数研究中饮食方案没有通过总能量摄入校正。与标准饮食比较，给予高脂饮食的SD大鼠早期即出现广泛的肾小球硬化。在肾小球硬化动物模型上使用降脂药物可以减少肾小球损害的发生率。无论是否伴有糖尿病的肾脏病患者在伴发高脂血症后肾功能均会快速恶化。尽管脂质与年龄相关肾功能下降的关联尚待进一步确定，但是肾功能减退过程中，采用低

脂饮食和脂质摄入的管理是完全合理的。

5. 高滤过 高滤过通常被用来描述因长时间的肾小球内压力增高所造成的肾小球损伤。正常年龄相关的肾小球丧失可引起残余肾小球的增大和肾小球内高压。持续的肾小球内高压将导致压力介导的肾损伤。大多数支持这一机制的证据来源于大部分肾切除的动物模型，这种动物模型残余肾的病变与年龄相关肾小球硬化难以区别，只是时间进程被加速了。对肾移植供者长达20年以上的随访观察发现，即便出现残余肾增大的情况，也没有肾功能的加速性下降。营养可能也在高滤过中扮演重要角色。在给予蛋白饮食后，肾血流和GFR都会上升这一事实在动物和人类身上都已经得到证实。过多的摄入蛋白，特别是动物蛋白，会造成肾脏持续的高灌注，导致肾小球内高压和加速肾小球硬化。这可能有助于解释实验动物能量摄入限制后的获益。

ACEI在糖尿病和高血压病程中预防肾脏早期高灌注损害的效果同样支持高滤过假说。血管紧张素Ⅱ通过收缩出球小动脉维持肾小球滤过压力。ACEI可通过阻断出球小动脉收缩，降低肾小球内压力而保护肾功能。在Munich-Wistar大鼠实验中发现长期使用ACEI可以减少年龄相关肾小球硬化的发生率，但与对照组比较，足剂量的ACEI能显著降低治疗组的收缩压。低剂量ACEI是否有助于维持人类正常的肾功能，预防年龄相关的肾小球硬化的出现还有待进一步研究。当存在基础肾疾病的情况下，ACEI对防止肾功能进行性下降的作用毋庸置疑，其在减轻年龄相关的改变方面的作用还有待研究。

## 四、肾功能损伤的后果

无论年龄如何，患者若出现明显的肾功能减退征象均应积极处理。患者若已达到透析水平，其死亡率是同等年龄人群的4～5倍(表85-3)，心血管事件发生率增加10倍。每年每人维持透析花费大约7万美元，其中还不包括其他健康问题带来的治疗费用。移植治疗同样相当昂贵，并且需要在余生维持服用免疫抑制类药物。当患者出现了肾损伤的症状时应当及时处理，防止发展成为终末期肾衰竭。应当积极控制血压，在患者能耐受的情况下可以降低血压至目标值125/75mmHg，降压药物方案中应该包括ACEI或ARB类药物。当然，应当注意的是无论什么类型的降压药物，如果不能良好地控制血压均不可能有肾保护作用。同样，血脂、血糖或其他加速肾损害的潜在因素也应加强管理。超重的患者应鼓励其减轻体重。潜在的肾毒性物质应尽量避免，如氨基糖苷类抗生素、NSAIDs、造影剂等。使用通过肾脏排泄的药物，应注意采用恰当的剂量和频次。维持残余肾功能比肾脏替代治疗的预后更佳。目前研究的重点在于寻找肾功能下降和年龄相关肾小球硬化进展的易感基因，以期在出现主要功能损失之前更好地鉴别最大的危险因素。如同新近通过控制危险因素防治心血管疾病，我们预测会出台类似的指南预防年龄相关的肾功能下降。

**表85-3 透析人群与总体人群不同年龄组预期寿命的比较**

| 年龄(岁) | 透析人群(年) | 美国总体人群(年) |
|---|---|---|
| 40－44 | 6.7～9.2 | 30.1～40.8 |
| 50－54 | 5.1～6.9 | 22.5～31.5 |
| 60－64 | 3.7～5.1 | 16.0～22.8 |
| 70－74 | 2.7～3.5 | 10.8～15.2 |
| 80－84 | 2.0～2.4 | 6.9～8.8 |

数值显示的是经性别与种族校正后的范围

总之，肾病和肾衰竭是老年人群的主要疾病。对所有的老年患者的GFR都应进行评估。如果肾功能出现减退，应当采取积极的措施防止肾功能减退的进展。随着慢性肾病进展，药物的选择和剂量以及对比剂使用都应当特别谨慎。

## 参考文献


[1] Abrass CK. The nature of chronic progressive nephropathy in aging rats. Adv Renal Replace Ther. 2000,7(1):4-10.

[2] Anderson S, Rennke HG, Zatz R. Glomerular adaptations with normal aging and with long-term converting enzyme inhibition in rats. Am J Physiol. 1994,

36:F35-F43.

[3] Blum M, Averbuch M, Wolman Y, Aviram A. Protein intake and kidney function in humans: its effect on "normal aging." Arch Intern Med. 1989, 149(1): 211-212.

[4] Clark, B. Biology of renal aging in humans. Adv Renal Replace Ther. 2000, 7(1): 11-21.

[5] Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976, 16: 31-41.

[6] Epstein M. Aging and the kidney. J Am Soc Nephrol. 1996, 7: 1106-1122.

[7] Floege J, Hackman B, Kleim V, et al. Age-related glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in Milan normotensive rats: a podocyte disease. Kidney Int. 1997, 51: 230-243.

[8] Kaplan C, Pasternack B, Shah H, et al. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. Am J Pathol. 1975, 80: 227-234.

[9] Kriz W, Elger M, Nagata M, et al. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis. Kidney Int. 1994, 45: S64-S72.

[10] Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? Kidney Int. 1998, 54: 687.

[11] Levey AS, Bosch, JP, Lewis JB. Ann Intern Med. 1999, 130(6): 461-470.

[12] Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatric Soc. 1985, 33: 278-285.

[13] Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005, 97: S68-S77.

[14] Masoro EJ, Iwasaki K, Gleiser CA, McMahan CA, Seo E, Yu BP. Dietary modulation of the progression of nephropathy in aging rats: an evaluation of the importance of protein Am J Clin Nutr. 1989, 49(6): 1217-1227.

[15] National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002, 39: S1-S246.

[16] Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive injury in type II diabetes. J Clin Invest. 1997, 99: 342-348.

[17] Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake, and renal perfusion in healthy humans. Hypertension. 1998, 32(1): 144-148.

[18] Reckelhoff JF, Kanji V, Racusen LC, et al. Vitamin E ameliorates enhanced renal lipid peroxidation and accumulation of F2-isoprostanes in aging kidneys. Am J Physiol. 1998, 274(3 Pt 2): R767-R774.

[19] Steffes MW, Schmidt D, McRery R, et al. Glomerular cell number in normal subjects and in type I diabetic patients. Kidney Int. 2001, 59: 2104-2113.

[20] United States Renal Data System. 1999 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, April 1999.

[21] Wharram B, Goyal M, Wiggins J, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis. Diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing the human DTR transgene. J Am Soc Nephrol. 2005, 16: 2941-2952.

[22] Wiggins J, Goyal M, Sanden S, et al. Podocyte hypertrophy, "adaptation" and "decom-pensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. J Am Soc Nephrol. 2005, 16: 2953-2966.

# 第 86 章　肾脏疾病

原著　Lynn Schlanger, Jeff M. Sands, James L. Bailey
译者　马　强
审校　王小丹　程庆砾



正常衰老的过程可引起肾脏结构和功能的改变，表现为进展性的肾小球硬化和肾间质纤维化，这些变化出现的时间不固定，也并非必然会出现，某些相关的合并因素似乎可以触发肾脏的衰老改变。尽管有近 1/3 的老年人肾小球滤过率(GFR)并未证实有增龄的变化，但在一般老年人群中，可以预期 GFR 平均每年降低 0.8ml/(min·1.73m$^2$)左右。由于 GFR 随增龄下降与肌肉量下降的趋势一致，血清肌酐水平通常可保持不变，老年人群血清肌酐微小的变化即可代表肾功能的显著丧失。如果认识不到这个问题，可能导致临床治疗时用药剂量失当以及对肾脏潜在病理改变的低估。本章综述了老年人群中常见的肾脏疾病。

## 一、流行病学

由于可并发肾功能不全的疾病诸如充血性心力衰竭、高血压、糖尿病和动脉粥样硬化血管疾病患者存活率有所提高，肾脏疾病的患病率随增龄不断增加。在美国，超过 20%的 65 岁以上老人有不同程度的肾损害，60%正在接受透析治疗终末期肾病患者的年龄>65 岁，男性和女性患病率相等。令人惊奇的是，青年男性的肾病发病率较高，当然这些统计结果也表明女性患者的总体存活率较高。

老年人群急性肾衰竭(ARF)的真正发病率尚不清楚。欧洲的一项多中心研究报道老年人群 ARF 的患病率已增加 3 倍。近期的一项欧洲的前瞻性多中心住院患者的研究发现，60%以上的 ARF 患者>60 岁，大约 1/3 超过 70 岁。ARF 最多见的原因是急性肾小管坏死(45%)、肾前性氮质血症(21%)、慢性肾衰竭基础上的急性肾衰竭(13%)和梗阻性尿路疾病(10%)。发展至急性肾衰竭的患者中，近 50%在入院时肾功能是正常的，ARF 的病死率为 45%。老年 ARF 患者肾前性氮质血症的发生率较高，英国和西班牙的一系列老年患者的研究显示，571 例氮质血症的患者中，近 40%的患者有肾前性 ARF 的证据。

由于没有基于群体的研究，老年患者肾小球疾病的准确发病率目前尚不清楚。由于担心肾活检相关风险，以及难以解释组织病理学的改变，直到最近，老年人群肾小球肾炎的诊断也未得到重视。由于老年人群进入肾脏替代治疗的比例增加，促使肾脏病学家重新审视肾小球肾炎在老年人群的实际患病率。转诊模式提示蛋白尿和肾功能不全是最常见的肾活检原因，在这些病例中，1/3 的患者为肾病综合征，另有 50%分别为急性和慢性肾功能不全，其比例大致相等。由于过去担心肾活检的安全性和有效性，老的研究资料并不能真实反映疾病的发生率。英国医学研究委员会的肾小球肾炎登记资料显示，老年人肾小球肾炎的发生率从 1978 年的 6%提高到 1990 年的 21%，这表明为明确肾小球疾病诊断而接受肾活检的老年患者的数量也在增加。结果发现，在老年人群中，肾小球肾炎的发生率可能比过去公认的高很多，或许比 60 岁以下年轻人群还要高。其中最常见的诊断是原发性肾小球肾炎，占所报道病例的 65%～70%。老年人群肾活检的组织学改变显示除衰老改变外，多数为肾小球硬化、间质纤维化和肾小管萎缩。在肾小球肾炎中(表 86-

1)，膜性肾病最多见(37.7%)，其次为微小病变(11.2%)、淀粉样变(11.1%)、局灶节段硬化(7.4%)、膜增殖(6.6%)，及其他增殖性(13.3%)和非增殖性(9.0%)病变。由于大多数糖尿病肾病的诊断是根据某些临床标准推断的，其真正的发病率被低估了。在表现为 ARF 的患者中，新月体肾炎(31%)、急性间质性肾炎(18.6%)、肾小管坏死伴肾病综合征(7.5%)、粥样硬化栓子(7.1%)、轻链沉积病(5.9%)及感染后肾炎(5.5%)是最常报道的病变。意大利的一项纵向研究发现老年人群肾小球肾炎中新月体肾炎的发生率更高。根据肾活检资料，老年人慢性肾功能不全多为高血压肾硬化、局灶性节段性肾小球硬化、间质性肾炎和淀粉样变。

表 86-1　老年男性肾病综合征的病理类型

| 研究编号 | 总例数(n) | 微小病变(%) | 局灶节段性肾小球硬化(%) | 膜性肾病(%) | 淀粉样变(%) | 膜增或系膜毛细血管性肾炎(%) | 其余增殖性肾炎(%) | 糖尿病肾病(%) | 其他(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 63 | 21 | 16 | 33 | 14 | 5 | 5 | 5 | 1 |
| 2 | 164 | 21 | 3 | 38 | 12 | 5 | 14 | 4 | 3 |
| 3 | 107 | 2 | 15 | 48 | 10 | 5 | 4 | 5 | 11 |
| 4 | 317 | 11 | 4 | 37 | 11 | 6 | 13 | 4 | 13 |
| 5 | 50 | 4 | 4 | 32 | 22 | 4 | 34 | — | — |
| 6 | 31 | 6 | — | 52 | — | 16 | — | — | 22 |
| 7 | 35 | 6 | 3 | 43 | 3 | 3 | 23 | — | — |
| 8 | 92 | 14 | 0 | 35 | 20 | 11 | 15 | 1 | 2 |
| 9 | 33 | 27 | — | 39 | 9 | 6 | 6 | — | 13 |
| 10 | 87 | 8 | 0 | 34 | 10 | 8 | 15 | 0 | — |
| 11 | 59 | 3 | 6 | 21 | 7 | 4 | 5 | 8 | 5 |
| 12 | 76 | 25 | 4 | 41 | 13 | — | 13 | — | 8 |
| 合计 | 1114 | 11.2 | 7.4 | 37.7 | 11.1 | 6.6 | 13.3 | 3.7 | 9 |

采自 Comeron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. Semin Nephrol, 1996, 16: 319.

对于高龄老年人(年龄≥80 岁)肾疾病的发病情况所知甚少。最近，一项回顾性研究分析了 2001—2003 年的病例，比较了高龄老年人和其他年龄组人群的肾活检情况。在高龄老年人群组，进行肾活检的最常见适应证是 ARF(23%)、肾病综合征(33%)和急性肾小球肾炎(20%)。其他包括急进性肾衰竭(6%)、慢性肾衰竭(17%)和无症状性尿异常(1%)。出人意料的是，膜性肾病在原发性肾病综合征中仅占 15%，而寡免疫复合物新月体肾炎则最常见，占 19%。至少 40%的肾活检明确了肾脏病理类型，有益于临床干预治疗，提示肾活检对于高龄老年人是有利的。

英国的流行病学调查显示老年人群肾病综合征的发病率和患病率相似，并不高于其他年龄的成年人，每百万人每年大约新发 11 例。新增成年肾病综合征病人中，大约 18%的患者年龄≥60 岁。肾病的发生率或许会更高，因为很多老年患者，尤其是 80 岁以上患者由于年龄和功能状态等因素并没有实施肾活检。在肾活检登记中，2 型糖尿病的老年人数也会总体被低估，因为糖尿病肾病的诊断并不依赖于肾活检。实际上，40%以上老年 ESRD 患者的病因是糖尿病肾病。

老年患者的肾血管疾病的发病率尚不清楚。其诊断往往是在非肾脏疾病检查中意外发现的，但严重的肾动脉狭窄的发生率随年龄增长。尸检研究表明，死亡时年龄在 70 岁以上的老年人中，62%有严重的肾动脉疾病，其中 50%为双侧肾动脉狭窄。

在一系列血管造影的队列研究中发现，血压正常的患者中肾动脉狭窄的发生率也较高。研究发现，在年龄>50 岁的患者中，69%的有高血压者和 35%无高血压者确诊有肾动脉粥样硬化。杜克大学的一项前瞻性研究显示，在 1 302 例行选择性诊断性心导管检查的患者中，11%有单侧肾动脉狭窄，4%为双侧。多变量和单变量分析发现，明显增加肾血管疾病风险的预测因子包括高

龄、冠脉多支病变和充血性心力衰竭。有趣的是，在该队列研究中，高血压病史并不能预测肾动脉狭窄发生。另外一项研究评估了血管疾病患者肾动脉狭窄的发生率，也得出了类似的结论，其发生率为 11%～42%，在伴有外周血管疾病、主动脉闭塞性疾病和动脉瘤的患者中，肾动脉狭窄的发生率最高。

肾血管疾病也可发生于肾功能不全患者。近期的一项意大利的研究观察了包括老年患者在内的病因不清和轻度蛋白尿(＜1g/d)的肾功能不全患者，血管造影发现肾动脉明显狭窄(＞70%)的发生率为 56%。另一项调查筛选了 50 岁以上进入透析的患者，发现 11%～16%的患者有肾动脉狭窄。

## 二、急性肾衰竭

### (一)定义

ARF 是指肾功能迅速降低，导致含氮废物在体内堆积。肾解剖和生理学的老年改变，医疗并发症的出现、过度用药和阻塞性尿路疾病的高发都是导致老年 ARF 发生的主要原因。

### (二)临床表现

细胞外液量减少导致的肾前性氮质血症或功能性肾衰竭是老年人群 ARF 的主要原因(表 86-2)。衰老相关的肾血流量减少和 GFR 下降与体液容量减少产生叠加效应，导致可逆的 ARF 发生。体液丧失、体液再分配、心搏出量下降以及药物是老年肾前性肾损伤的主要原因。与 ARF 发生有关的药物主要有非甾类抗炎药(NSAIDs)、血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)。肾动脉狭窄患者应用 ACEI、ARB 后继发 ARF 已为人所知，然而，近期的研究也报道了在不伴有肾血管疾病的患者中也可发生 ACEI、ARB 相关的 ARF，并且，法国的一项研究报道在 ACEI 诱发 ARF 的老年患者中，67.5%的病人没有肾动脉狭窄。

**表 86-2 老年急性肾衰竭**

| 肾前性(急性可逆性肾灌注不足)ARF | 肾性 ARF | 梗阻性 ARF |
|---|---|---|
| 血容量减少 | 急性肾小球肾炎 | 输尿管和骨盆 |
| 液体丢失 | 系膜毛细血管性 | 内梗阻 |
| 胃肠道 | 感染后性 | 血凝块 |
| 腹泻 | 急进性 | 曲霉菌 |
| 呕吐 | 肺出血肾炎综合征 | 乳头脱落 |
| 瘘 | 特发性 | 糖尿病 |
| 肾 | 系统性红斑狼疮 | 镇痛药滥用 |
| 利尿药应用 | 血管炎 | 结石 |
| 盐流失 | 变应性血管炎 | 外梗阻 |
| 细胞外液再分配 | 经典的 | 粪石嵌压 |
| 容量 | 溶血尿毒综合征 | 恶性肿瘤 |
| 休克(脓毒症、心源性) | 过敏性紫癜 | 腹膜后纤维化 |
| 低白蛋白血症、肾病综合征、肝病 | 混合性冷球蛋白血症 | 膀胱 |
| 营养不良 | 硬皮病 | 膀胱癌 |
| 出血 | 血清病 | 膀胱血凝块 |
| 不适当限制液体入量 | 韦格纳肉芽肿 | 神经源性 |
| 肾自身调节的干扰 | 结节性多动脉炎 | 前列腺增生 |
| 机制 | 肾小管间质性肾病 | 结石 |
| ACEI | 药物 | 尿道 |
| 环孢素 A | ACEI | 包茎 |
| NSAIDs | 别嘌醇 | 狭窄 |
| 心力衰竭 | 镇痛药(包括 NSAIDs) | |
| 急性 | 西咪替丁 | |

（续 表）

| | |
|---|---|
| 急性心肌梗死 | 苯妥英 |
| 心律失常 | 新青霉素Ⅱ |
| 心脏压塞 | 噻嗪类 |
| 恶性高血压 | 感染 |
| 慢性 | 急性肾盂肾炎 |
| 缺血和高血压 | 浸润性 |
| 心肌疾病 | 白血病 |
| 瓣膜病 | 淋巴瘤 |
| | 结节病 |
| | 特发性 |
| | 小管内阻塞 |
| | 骨髓瘤 |
| | 肌红蛋白 |
| | 磺胺药 |
| | 尿酸盐 |
| | 高钙血症 |
| | 肝肾综合征 |
| | 血管闭塞 |
| | 动脉 |
| | 动脉瘤 |
| | 动脉栓塞性疾病 |
| | 静脉血栓形成 |
| | 肾小管细胞受损 |
| | 毒素相关 |
| | 抗生素(氨基苷类) |
| | 碘造影剂 |
| | 静脉注射免疫球蛋白 |
| | 金属(汞、银、铋、铂) |
| | 有机溶剂 |

根据 Macias-Nunez JF, et al. Acute renal failure in the aged. Semin Nephrol, 1996, 16:333.

NSAIDs 诱导的 ARF 更多见于老年患者，多由于同时伴有有效循环血量降低或真性血容量不足，这种情况下肾脏依赖前列腺素保持肾灌注，这一重要的自动调节机制如果缺失会导致 ARF 的发生。高龄是应用 NSAIDs 患者发生 ARF 的独立危险因素，推测其原因可能是由于随正常增龄导致 GFR 的下降。

肾实质性 ARF 的病因包括急性肾小管坏死(ATN)、急性间质性肾炎、急性肾小球肾炎和肾血管疾病。老年患者中，经肾活检证实的肾实质性肾衰竭中最常见原因是急进性肾小球肾炎(RPGN)，在 RPGN 病例中血管炎和特发性新月体肾炎各占 50%。

ATN 起因于持续的肾缺血或暴露于肾毒性药物。ATN 的发生是多因素的，老年患者中最主要的原因是与肾灌注不足和缺血相关的血容量不足。外科大手术并发症包括术中低血压、术后液体丧失和心律失常约占老年患者 ATN 病因的 1/3。脓毒血症诱发的 ATN 也很常见，肾毒性药物也可引起 ATN。前者往往起因于对年龄相关的 GFR 下降考虑不足，而后者占到 ARF 的 10%。氨基苷类肾毒性和比对剂诱导的 ARF 是药物诱导肾衰竭的两个实例。

胆固醇结晶栓塞是老年人 ARF 的另一重要原因。胆固醇结晶可以在对动脉血管操作的过程中从粥样斑块上脱落，甚至也可以自发脱落，脱落的胆固醇结晶可栓塞肾小动脉引起 ARF。在心脏导管术和主动脉造影术后发生 ARF 的患者中应该考虑到胆固醇结晶栓塞的可能。急性束缚状况、感染

性疾病、卒中、挤压伤、高渗、低钠、低体温和跌倒均是引起横纹肌溶解,导致老年人 ATN 的常见病因。

肾后性或梗阻性肾衰竭是老年人群 ARF 的重要原因之一,约占 ARF 患者的 5%,老年人群梗阻的原因包括良性前列腺增生、前列腺癌、腹膜后或骨盆内新生物,例如非霍奇金淋巴瘤、膀胱、子宫颈、卵巢和直肠的肿瘤以及糖尿病导致的神经源性膀胱。由于肾梗阻的时间与肾功能的恢复相关,早期诊断十分重要。因此,在老年 ARF 患者中应尽快排除梗阻的可能性,特别是先前有泌尿外科症状或腹部手术的患者。

**(三)诊断**

完整的病史、对潜在肾毒性药物和发生尿路梗阻临床线索的特别的注意,是确定 ARF 诊断的基础。老年 ARF 患者的体格检查通常没有太多的异常发现,但真性血容量不足常表现为直立性低血压。采用尿钠浓度和尿钠排泄分数等指标鉴别肾前性氮质血症或 ATN 在老年人群并不可靠。由于肾小管的增龄性改变,老年人肾小管的水钠重吸收能力和尿浓缩功能下降,对钠的突然变化和水平衡反应能力明显降低。因此,在老年患者中,尿指标的变化不能正确区分肾前性 ARF 或 ATN,尽早请肾脏病专科会诊对所有的 ARF 患者都是必要的。诊断肾前性氮质血症最可靠的指标是在患者不存在容量过荷的情况下,补足容量后病情可以逆转。

在处理 ARF 的过程中,进行超声影像学检查可以非常有效地诊断尿路梗阻、肾结石或肾内肿块以及测量肾脏的大小,尽管有少量研究报道在早期恶性肿瘤导致的尿路梗阻中,超声检查只能发现有极轻微的肾集合系统的扩张或根本发现不了扩张,但这种情况极为罕见。与超声检查比较,CT 扫描并不能提供更多的诊断信息,只是可用于肾脏显示不良的患者。

老年人群 ARF 肾活检的指征为:①持续少尿(3～4 周);②与全身系统性疾病相关的 ARF,如血管炎;③RPGN;④急性肾小管间质肾炎;⑤没有尿路梗阻的无尿。高龄本身并不是肾活检的禁忌证。

**(四)治疗**

老年人 ARF 的处理原则与普通人群基本是一致的。维持充分的血管内液量是保持肾血浆流量最重要的方法。危重病人右心导管血流动力学监测可较好地测量肺毛细血管楔压。在 ARF 患者中并不提倡常规应用“肾脏剂量”的多巴胺,因为没有证据表明该方法的有效性。研究证明多巴胺-1 受体阻断药非诺多泮对 ATN 的预后无益。此外,α-和 β-肾上腺素拮抗药的联用、输注胶体溶液和血液等使心排血量增加至超常水平的方法对已经形成的 ATN 也没有作用。应根据肾功能调整药物的用量并采用适当的饮食钠、钾摄入和严格蛋白限制。放置导尿管以排除或处理膀胱输出道梗阻的情况,既往已经放置的导尿管,不管其是否通畅均应重新更换。

ARF 的肾脏替代治疗指征应根据患者的容量状态和溶质清除的需要采取个体化方案。在 ARF 发生的早期,及时请肾脏病专科会诊通常可以避免透析治疗。对于需要透析治疗的 ARF 患者,透析剂量的确定依赖于对患者容量和代谢状态的判断。在老年 ARF 患者中,急诊腹膜透析和血液透析的效果和并发症与年轻成年人相似。连续性肾脏替代治疗(CRRT)可以实现平稳超滤和中小分子有效清除。多中心的研究结果显示,CRRT 治疗在降低 ARF 病死率方面与常规透析比较并无明显优势,但如采用高容量血压滤过 CRRT 的方式则效果肯定。由于可改善 ARF 预后,临床上常规使用生物相容性良好的膜材料。

对老年肾脏病患者的营养学考虑是保证患者的特殊营养学需求。早期适当限钠、钾、磷和蛋白质摄入对老年 ARF 患者有益。限制饮食蛋白质摄入在 0.6～0.8g/kg 理想体重,有利于未透析的患者保持氮平衡、控制代谢性酸中毒以及磷元素的正常排泄,钾和钠应严格限制在 2g/d。对于已经透析的患者,蛋白质摄入的控制相对较宽松,血液透析患者为 1.0～1.2g/kg 理想体重,腹膜透析患者为 1.2～1.4g/kg 理想体重。

**(五)预后**

ARF 的病死率较高,危重患者的病死率接近 60%,脓毒症诱发的 ARF 和非脓毒症 ARF 相比预后较差,年龄对 ARF 预后的影响仍有争议,但是老年患者的肾储备功能通常较年轻人差,对 ARF 更为敏感,因此,与病情相似的年轻患者比较,老年患者的预后通常较差。尽管如此,年龄不能单独作为影响 ARF 治疗决定的重要指标。

## 三、肾小球疾病

目前对老年患者 ARF 或肾病综合征的临床认识已经有了变化。由于超声引导的肾穿刺活检的常规应用、穿刺针尺寸和精确性的不断改进，目前诊断性肾活检的成功率已超过 90%。这些进步对临床诊断是非常重要的，研究发现在欧洲 24%需要肾透析的 ESRD 患者是由于肾小球肾炎导致，而美国的比例更高。近期的文献回顾提示，老年患者的临床特征、病理分型和预后均与较年轻的成年人基本类同，基于上述研究，在老年患者中迫切需要制定一个和成年人一样的有效的诊断和治疗的策略。

### （一）临床表现

通过肾穿刺活检确诊的老年肾小球肾炎患者通常表现为以下几种临床综合征（表 86-3）：①肾病综合征（50%～60%），表现为大量蛋白尿、程度不一的水肿、高血压、肾衰竭和高脂血症；②急性肾小球肾炎或急性肾炎综合征，表现为突发的血尿、蛋白尿、GFR 下降、水钠潴留、高血压，偶可有少尿；③RPGN，临床特征包括：大多起病隐袭、肾功能进行性下降、常见有少尿；④慢性肾小球肾炎，慢性肾衰竭（CRF）伴有不同程度的蛋白尿、血尿、高血压，临床缓慢进展，迁延数年；⑤无症状性尿异常，无症状尿异常临床多见于年轻患者，老年患者则较为少见，其原因可能是老年患者可随增龄出现肾功能降低，或者是尽管老年患者就医次数较多，但仍较少对他们进行常规的尿液检查。

**表 86-3　20－65 岁和 65 岁以上患者活检报告为原发性肾小球肾炎的临床类型比较**

| 临床类型 | ＞65 岁 | | 20－65 岁 | |
|---|---|---|---|---|
| | (*n*) | (%) | (*n*) | (%) |
| 急性肾衰竭 | 37 | 14 | 240 | 11 |
| 无症状性尿异常 | 17 | 6 | 841 | 38 |
| 慢性肾衰竭 | 54 | 20 | 168 | 7 |
| 高血压 | 4 | 1 | 40 | 2 |
| 肾病综合征 | 140 | 52 | 715 | 32 |
| 未知 | 19 | 7 | 226 | 10 |
| 合计 | 271 | 100 | 2230 | 100 |

根据 Davision AM，Johnston PA. Idiopathic glomerulonephritis in the elderly. Contrib Nephrol. 1993，105：41

### （二）急性肾小球肾炎和急进性肾小球肾炎

在老年人群，这两种综合征的临床表现多为 ARF，肾小球的病理改变为新月体肾炎，和年轻人相似。事实上，新月体肾炎是此类老年患者肾活检中最常见的肾损害。随着年龄增长，肾小球基底膜变厚，肾小球表面积减少，这些变化更有利于肾小球出现免疫复合物介导的肾损伤，而且，老年人群自身抗体和免疫复合物的增加使免疫介导的肾小球损伤的风险增加，但这些因素或许可以被血浆流量下降和增龄相关的细胞免疫功能损伤所抵消，以致某些研究者认为应该有一些目前尚未认识的因素增加了老年患者发展至肾小球肾炎的风险。

老年 ARF 患者肾活检结果 6%～8%为感染后性肾小球肾炎，临床特征与年轻人相同，但高血压、氮质血症和 ESRD 的发生率较高。目前对可以增加发生率和病死率的主股动脉转流术后感染，特别是沙门菌相关的感染后性肾小球肾炎的认识还不足。

RPGN 患者肾活检病理表现为鲍曼囊大量细胞积聚（新月体）。尽管和 RPGN 相关的异常可以分为原发性和继发性，如继发于感染、多系统疾病或药物反应等（表 86-4），但是在老年人中以下三种疾病尤其值得重视：抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）相关肾病、丙型病毒性肝炎相关冷球蛋白血症和过敏性紫癜。

ANCA 相关性肾病表现为系统性小血管炎或局灶原发性、寡免疫复合物性、坏死性和新月体性肾小球肾炎。临床表现由肾损伤的严重程度和分期决定。临床病理改变从伴有血尿和（或）蛋白尿的局灶节段性肾小球肾炎直至伴有为急性肾炎和急性肾功能减退的不同程度新月体形成和毛细血管襻的坏死。另外，有少数肾活检结果为慢性肾小球肾炎和全小球硬化，表现为缓慢进展性肾炎和 CRF。

老年 RPGN 患者肾活检最常见的病理表现是原发性寡免疫性肾小球肾炎，这类病例中 ANCA 的阳性率为 45%～55%，另外 20%～25%是与肾外同一表现的小血管炎。这组病人根据 Chapel Hill 会议对于系统性血管炎的系统命名法分类为显微镜下多血管炎（MPA）。除了上述的肾脏组织形态之外，另有 12%～15%的患者表

表 86-4 急进性肾小球肾炎的分类

| 原发性弥漫性新月形肾小球肾炎 |
|---|
| Ⅰ型:不伴肺出血的抗肾小球基底膜介导的疾病(抗肾小球基底膜抗体阳性) |
| Ⅱ型:免疫复合物相关疾病(无抗肾小球基底膜抗体或ANCA) |
| Ⅲ型:寡免疫复合物型(ANCA阳性) |
| Ⅳ型:混合型(抗肾小球基底膜抗体和ANCA阳性) |
| Ⅴ型:寡免疫复合物型(抗肾小球基底膜抗体或ANCA阴性) |
| 纤维性和免疫触须性肾小球肾炎 |
| 局灶性硬化(少见) |
| IgA肾病 |
| 系膜毛细血管性肾小球肾炎(特别是Ⅱ型) |
| 膜性肾小球肾炎(有或无抗肾小球基底膜抗体) |
| 重叠于另一种原发性肾小球疾病 |
| 感染相关 |
| 乙型和丙型病毒性肝炎 |
| 组织胞浆菌病 |
| 感染性心内膜炎 |
| 流行性感冒 |
| 支原体感染 |
| 链球菌感染后肾小球肾炎 |
| 内脏脓肿 |
| 多系统疾病相关 |
| 恶性肿瘤(肺、膀胱、前列腺) |
| 肺出血肾炎综合征(抗肾小球基底膜抗体阳性伴肺出血) |
| 淋巴瘤 |
| 混合型(IgG/IgM)冷球蛋白血症(丙型病毒性肝炎) |
| 复发性多软骨炎 |
| 过敏性紫癜 |
| 系统性红斑狼疮 |
| 系统性多血管炎 |
| 变应性肉芽肿综合征 |
| 显微镜下血管炎(ANCA阳性) |
| 韦格纳肉芽肿(ANCA阳性) |
| 其他变异性 |
| 药物相关性 |
| 别嘌醇 |
| 布西拉明 |
| D-青霉胺 |
| 肼屈嗪 |
| 利福平 |

根据 Glassock RJ. Syndromes of glomerular diseases. In:Massry SG,Glassock RJ,eds. Textbook of Nephrdogy,4th ed,Baltimore:Williams and Wilkins,2000:650.

现为呼吸道的肉芽肿性炎症,可诊断为Wegener肉芽肿病。

ANCA有两种着色形态即核周型和胞质型。核周型(P-ANCA)常与抗髓过氧化物酶的特定反应相关,40%~55%的MPA病例与P-ANCA相关。在60%~70%的病例中,这种类型和原发的新月体性寡免疫性肾小球肾炎高度相关。另有15%~25% Wegener肉芽肿病的患者对P-ANCA有反应。

胞质型(P-ANCA)与抗3-羟(基)丙氨酸蛋白酶(PR3)反应相关,在65%~75% Wegener肉芽肿病、35%~45%的MPA、30%~40%的原发性寡免疫性肾小球肾炎的患者身上发现为P-ANCA。在诊断为上述三个病变之一的患者中,10%~20%的病例ANCA为阴性。

除了血管炎患者外,对抗肾小球基底膜肾病和系统性红斑狼疮的患者进行ANCA的检测也很重要,因为这两种疾病的治疗选择差别很大,需要转诊给肾脏病专家作出适当诊断和治疗。

采用肾上腺皮质激素、静脉注射或口服环磷酰胺的联合治疗方案可以使多数MPA或原发性坏死性和新月体性肾小球肾炎患者的病情得到缓解。最近的一项综述显示,患这些疾病的患者远期缓解率达60%~85%,但在18个月内再次复发的患者达40%。对于患有系统性血管炎如Wegener肉芽肿的患者,远期缓解通常必须使用环磷酰胺。5年生存率在60岁以上的患者(确诊时的年龄)仅为31%,而在60岁以下的患者为83%,这可能与临床上对老年人使用环磷酰胺治疗过于谨慎有关。尽管随着年龄的增长,类固醇和化疗药物的毒性和副作用也增大,但对于老年患者并不是不能使用这些药物,需要仔细进行肾组织活检、临床诊断、ANCA检查、综合每个患者个体治疗的益处和风险来制定合适的治疗策略。读者可在本章所附的参考文献中检索到各种特殊的治疗方案。

与血管炎和肝炎相关的丙型病毒性肝炎相关冷球蛋白血症也可表现为RPGN。相关症状还有暴露区的紫斑和皮肤坏死性损害、发热、肢端感觉异常、瑞恩综合征、荨麻疹、神经炎、关节痛和肝脾大。意大利的一系列报道显示,丙型病毒性肝炎是老年人继发性肾小球肾炎中除淀粉样变外最常见的病因。热血清免疫电泳法显示异常的循环免疫球蛋白在冷环境中析出。肾活组织光学显微

镜检查表现为弥漫性毛细血管内增生伴有小新月体形成。电子显微镜发现典型的毛细血管内沉积物和内皮下结晶状电子致密物沉积，伴有以上情况可以确诊。

过去采用免疫抑制药治疗冷球蛋白血症相关血管炎，但是免疫抑制药对慢性丙型病毒性肝炎的作用尚无定论，并且有可能加快病毒复制。用强化的血浆置换来降低冷球蛋白的水平可以达到临床缓解，α 干扰素和利巴韦林可能有效，但其疗效有待进一步对照试验证实。

过敏性紫癜是以 IgA 为主的免疫复合物沉积小血管炎，典型病变部位包括皮肤、肠道、肾小球，常表现为关节痛和血管炎。老年人的潜在加重的因素包括酒精滥用、恶性肿瘤和某些药物的使用。这种类型的病原学与年轻患者的病原学完全不同，后者以感染最常见。一般情况下，过敏性紫癜是良性和自限性的，但是与年轻患者相比，老年患者的肾脏病变更为严重。老年患者发生高血压、需要肾脏替代治疗氮质血症的比率较高，肾组织病理学特征为 IgA 在系膜区沉积、肾小球系膜增殖伴有新月体形成。一些患者在进行血浆置换和免疫抑制药治疗之后肾功能改善显著，但是病例报道数较少，由于缺乏临床对照研究的结果，目前尚没有可信的临床治疗指南。

## 四、肾病综合征

### (一)定义

肾病综合征是指以大量蛋白尿[超过 3.5g/($1.73m^2 \cdot d$)]、低白蛋白血症、高脂血症和周围水肿为表现的一组临床症状。其发病通常较隐匿，也可突然发病。肾病综合征的主要临床表现为全身性水肿，许多老年患者可被误诊为充血性心力衰竭。肾病综合征的病因包括原发性肾小球疾病(微小病变疾病、局灶节段性肾小球肾炎、膜性肾小球肾病、膜增生性肾小球肾病)以及继发于系统性疾病、新生物、慢性感染性疾病、动脉粥样硬化性疾病或者药物引起的病变。

### (二)病理生理

肾小球毛细血管壁包括内皮细胞、基底膜、足细胞三部分。膜的组成以及各组成成分在滤过屏障中的作用尚有争议。过去十年的研究发现，足细胞的分子结构在维持基底膜的完整方面起主要作用。裂隙膜的分子允许邻近的足细胞相互交错，保持裂缝距离在 35～45nm 和足细胞的极性。某些足细胞分子如 podocin、nephrin、CD2AP 和 α-4 肌动蛋白功能的丧失是造成先天性肾病综合征的原因。对于有肾病综合征的小鼠和人的免疫组化研究显示，足细胞内 nephrin 出现再分布，足细胞内各种分子的功能可能对成人肾病综合征的治疗产生重要的影响。

### (三)临床表现

由于症状常常不典型，肾病综合征在老年患者中不易识别。由于老年人组织充盈不良，水肿常常只在身体的某些部分产生。另外，与年轻的成年人比较，许多老年肾病综合征患者在血浆白蛋白较高的情况下就会出现水肿。高凝是肾病综合征的常见并发症，尤其易发于卧床的老年患者。在一系列报道中，深静脉血栓形成或肺栓塞等严重并发症的发生率接近 50%。和年轻成年人相比，老年肾病综合征患者高血压、高血脂、非选择性蛋白尿的发生率更高，GFR 更低，并且常伴有镜下血尿。镜下血尿在有微小病变或高血压性肾小球硬化的老年患者尤其常见。在肾活检诊断为微小病变性肾病的老年个体中，30%伴有持续血尿，44%伴有高血压。

肾病综合征并发 ARF 的发病机制依然不清。某些研究认为 ARF 是由于肾内压力增高和蛋白管型阻塞肾小管造成的。肾活检病理诊断结果有助于老年肾病综合征患者的正确治疗。

大约 5%的老年肾病综合征患者的病因是恶性肿瘤，或者在一年之内会发生某一种肿瘤。在这些患者中，33%表现为膜性肾病。在早期的研究中，10%～33%表现为肾病综合征的膜性肾病老年患者的病因是恶性肿瘤，但是近期的研究表明，肾病综合征患者和年龄相近的非肾病综合征个体相比，恶性肿瘤的患病率并不增高。目前，许多研究者都认可的是，所有肾病综合征患者都必须应该做的检查是拍摄胸部 X 线片，因为肺癌是膜性肾病最常见的恶性肿瘤，另外还有粪便隐血，因为结肠癌是次常见的可以肯定的恶性肿瘤。如果在体检、胸部 X 线片或者隐血试验等中没有恶性肿瘤的证据，那么在未来 15 个月内应当仔细随访患者是否会有恶性肿瘤的表现并告知患者应接受定期检查。

在老年和中青年患者中,继发于其他系统疾病的肾病综合征的临床表现并没有不同。所有的肾病综合征患者均应该注意是否有淀粉样变性、浆细胞恶病质、糖尿病、肝炎、梅毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、胶原血管病和冷球蛋白等病变。

**(四)组织病理学改变**

肾脏的增龄性改变可能会影响老年肾病综合征患者肾活检的病理学诊断。在正常老年人的肾组织可出现肾小球硬化(可以在40%残留的肾小球中发生)、血管改变(特别是高血压引起的改变)和间质纤维化,因此进行肾脏病理诊断时必须考虑以上改变。然而,微小病变和膜性肾病仍具有典型的组织学表现,经验丰富的肾脏病理学专家可得出准确的诊断。

继发性淀粉样变性应该与原发性淀粉样变性进行区别,因为继发性淀粉样变性的预后较好,而且针对疾病可能会有特殊的治疗方法。特殊染色包括抗淀粉样蛋白A的免疫荧光抗体,可以用于诊断继发性淀粉样变性。在肾小球和血管内可发现有淀粉样蛋白,偶尔也会在小管周围发现。轻链肾小球病表现为在肾脏基底膜以结节状或弥漫的形式分布的免疫球蛋白轻链,κ轻链比λ轻链更为常见。

偶有患者会发现有非淀粉样蛋白纤维并存的肾小球疾病,如免疫触须样肾小球病。两种病变的区分主要基于其超微结构的不同:淀粉样蛋白纤维是在细胞外基质中方向随机排列的(纤维直径为10~30nm),免疫触须样肾小球病则是以平行排列的微管结构为特征(纤维直径为25~45nm)。因为这些病变的本质仍不清楚,故其预后和治疗干预的措施也依然模糊不清。

目前,局灶节段性肾小球肾炎常和动脉栓塞性肾脏疾病联系在一起。胆固醇结晶动脉栓塞引起的病理改变表现为肾小球塌陷、足突融合、足细胞肥大、常见急性肾小管损伤。极少数IgA肾病的老年患者可伴有肾病综合征程度的蛋白尿。

**(五)诊断**

老年患者的肾病综合征常被其他并存疾病掩盖。对患者的评估应该包括尿沉渣镜检、血清肌酐、血尿素氮、白蛋白、胆固醇、24h尿蛋白定量和肌酐清除率、血清蛋白电泳和免疫电泳、尿蛋白电泳和免疫电泳、抗核抗体(ANA)、抗-DNA抗体滴度、乙型和丙型病毒性肝炎的血清学检查、梅毒血清学检查、补体谱、冷球蛋白、脂蛋白谱、HIV、胸部X线片和粪便隐血。肾组织病理检查对明确诊断是必不可少的。

**(六)治疗和预后**

肾病综合征的确定性治疗依赖于肾脏病变的病理类型。不管是哪种组织学改变,某些一般性的治疗均是可以采用的。要积极控制血压,ACEI和ARB因可减少蛋白尿、减缓肾脏疾病的进展而成为主要的降压药物。如果患者不能耐受ACEI和ARB,可以用其他降压药替代以确保血压在125/75mmHg左右。特别是对于那些大量蛋白尿和需要药物调整饮食的患者,低蛋白饮食是有效的。HMG-CoA还原酶抑制药对于超过75岁的老年患者的作用未被证明,但对于较年轻的患者仍适用,由于一些药物可以产生昂贵的费用,因此对患者的治疗应考虑其经济状况。

由于可以自行缓解或病情加重,膜性肾病的治疗尚存在争议,通常情况下,1/3的患者可自行缓解,1/3患者的病变基本不进展,其余的患者则可发展为ESRD。进展的危险因素包括男性、血压控制不理想、肾功能不全和大量蛋白尿,最近对多项试验的数据重新评估显示,个体的靶向治疗是有益的,ACEI和ARB控制血压和蛋白尿的作用是明确的。同样,对于易于进展的患者,应全面衡量应用类固醇、细胞毒药物和环孢素A的剂量、疗程和其他合并因素,单独应用类固醇并没有益处。多数情况下,在应用激素和免疫抑制药之前应对患者进行仔细的观察并注意病变进展的情况。由于治疗方法是在不断改进的,因此治疗时应注意咨询肾脏病专科医师的意见。

微小病变老年患者的预后与年轻人群一样良好,并且对激素治疗有较好的反应。泼尼松治疗停止后复发也相对较少。对某些患者而言,停止使用NSAIDs治疗是唯一的干预措施。另外,微小病变的患者至少应进行2~4个月的泼尼松治疗才能诊断为激素抵抗。复发患者的治疗与年轻人相同。激素抵抗的老年患者可应用环磷酰胺,应用剂量应考虑GFR随年龄下降的因素。多数情况下,年轻人应用1~2mg/kg,老人应减量,并监测白细胞计数。其他的治疗药物还包括钙调蛋白抑制药或霉酚酸酯等。

肾淀粉样变的治疗主要是支持治疗,特殊的

治疗要依据其病变类型：原发或继发。对于原发的淀粉样变，目前没有特殊疗法，某些患者对化疗和自体或异体造血干细胞移植有效。由于许多患者在观察到治疗效果前已死亡，因此这种疗法的作用在老年患者难以确定。对于继发的淀粉样变患者，如果原发病得到治疗，可阻止进一步的淀粉样沉积。目前，尚没有消除淀粉样沉积物的方法，但可以通过减少淀粉样物质前体蛋白治疗方法从而提高生存率并保护肾功能。

轻链沉积肾小球肾病的5年生存率为40%，这些患者应进行骨髓检查以确定是否为多发性骨髓瘤，细胞毒药物（美法仑和泼尼松）或可降低蛋白尿并保护肾功能。然而，细胞毒药物治疗非多发性骨髓瘤仍存在争议，对于多发性骨髓瘤导致的ARF患者可在细胞毒治疗的同时进行血浆置换，但这种治疗的有效性与血中异常蛋白的水平有关。

## 五、肾血管疾病

### （一）定义

肾血管疾病是老年人继发性高血压和进展性肾功能不全的重要原因。许多疾病均可导致肾动脉或肾动脉分枝的狭窄（表86-5）。动脉硬化和纤维结构不良是肾动脉损伤的两个主要类型，其中90%的老年患者肾血管疾病是由动脉硬化引起的。

**表86-5 肾动脉疾病的分类**

| |
|---|
| 动脉瘤 |
| 动静脉畸形 |
| 动脉粥样硬化 |
| 主动脉夹层 |
| 栓塞性疾病 |
| 纤维性结构不良 |
| 川畸病 |
| 多发性神经纤维瘤 |
| 其他系统性坏死性血管炎 |
| 结节性多动脉炎 |
| 大动脉炎 |
| 血栓闭塞性脉管炎 |
| 血栓性疾病 |
| 创伤 |
| 累及肾动脉的血管炎 |

据Greco BA, Breyer JA. Natural history of renal artery stenosis. Semin Nephrol, 1996, 16: 3

### （二）临床特征

肾动脉狭窄的临床表现多种多样，从全无症状到两种常见的临床综合征：肾血管性高血压和缺血性肾病（表86-6）。肾血管性高血压是指由各种影响肾动脉循环和导致肾灌注不足的病因引起的继发性血压升高。除口服避孕药（老年人中不常见）和饮用酒精性饮料外，肾血管性高血压是一种最常见的可治愈的继发性高血压。高血压人群中2%～3%为肾血管性高血压，区别肾动脉狭窄和肾血管性高血压是十分重要的，后者的诊断需要首先证明血管管腔的狭窄大于75%～80%，出现肾缺血后才会导致高血压的发生。在老年患者中出现以下临床线索时，要考虑是否有肾动脉狭窄：50岁以后发生的高血压；高血压恶化或难以控制；合并有弥漫的动脉硬化性血管病；初始应用ACEI和ARB治疗后出现急性或亚急性肾功能不全；反复发作的肺水肿；Ⅲ～Ⅳ级高血压视网膜病变；腹部血管杂音；未使用利尿药的情况下发生低钾血症；红细胞增多；微血管溶血性贫血和高尿酸血症。尽管过去认为肾血管性高血压主要发生在白种人，近期的队列研究发现在某些非裔美国人中的发生率与白种人类似。这种种族差异的原因是由于病例选择不同，还是发病率确实存在人种的不同尚待进一步确定。

缺血性肾病可以定义为肾小球前各级动脉管腔的部分或完全性阻塞导致的GFR显著下降，这种情况发生于孤立肾的肾动脉或双肾动脉均出现了具有血流动力学意义的狭窄。

动脉粥样硬化性肾血管疾病通常表现为不同的临床过程，初始应用ACEI或ARB治疗的数天到数周可能发生ARF，这种ARF的发生可能与抑制了肾小球血管紧张素Ⅱ依赖的自动调节机制有关。尽管如此，许多肾血管性疾病患者可以耐受这类药物，而且通常没有采用进一步的非侵入性措施进行诊断。因此，采用患者对ACEI和ARB的反应作为肾血管性疾病筛选试验的敏感性至今未明。近期的研究发现6%～38%的肾血管性疾病患者在应用ACEI或ARB治疗后可发生ARF。在缺血性肾病患者中，其他的一些抗高血压治疗药物也可导致可逆性ARF，这种情况应与那些没有缺血性肾病的高血压患者在肾素依赖性肾灌注不良的情况（例如充血性心力衰竭或肝

表 86-6 临床上未诊断的肾动脉狭窄发生率:血管造影研究

| 研究号 | 研究时间(年) | 病例数(人) | 血管造影的适应证 | 肾动脉狭窄>50%的患者(%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1975 | 190 | 腹主动脉瘤 | 22 |
| 2 | 1990 | 100 | 外周血管疾病 | 42 |
| 3 | 1992 | 1302 | 心脏导管术 | 11 |
| 4 | 1995 | 196 | 心脏导管术 | 18 |
| 5 | 1994 | 127 | 外周血管疾病 | 16 |
| 6 | 1990 | 395 | 主动脉/外周血管疾病 | 33～39 |
| 7 | 1990 | 374 | 外周血管疾病 | 14 |
| 8 | 1992 | 450 | 外周血管疾病 | 23 |
| 9 | 1993 | 346 | 腹主动脉瘤/其他血管疾病 | 28 |
| 10 | 1989 | 118 | 心脏导管术 | 23 |
| 11 | 1996 | 100 | 外周血管疾病 | 11 |
| 12 | 1990 | 100 | 外周血管疾病 | 22 |

据 Greco BA,Breyer JA. Natural history of renal artery stenosis. Semin Nephrol,1996,16:5

硬化导致的有效循环血量的降低)下出现的 ARF 相区别。

在可疑或证实的肾血管性高血压患者(表 86-7)中,肾血管性疾病可表现为进展性氮质血症、与血压控制不良相关的反复发作性肺水肿和肾功能不全(在某些研究中发生率达 23%)。其可能的机制包括血管紧张素Ⅱ诱导的心肌功能不良,左心室肥大导致的舒张期功能障碍,利钠下降导致的容量扩张。老年患者出现氮质血症如果缺少提示其他肾疾病的临床和实验室证据,或需要肾替代治疗且无法解释的氮质血症者,应尽快进行肾血管疾病的评估,因为随着患者年龄的增长,ESRD 的发生率也增高,肾血管性疾病需要进行透析治疗的比例也明显增加。

表 86-7 动脉粥样硬化性肾血管疾病的自然病程

| 研究编号 | 研究时间(年) | 病例数(人) | 平均随访时间(月) | 肾动脉狭窄进展(%)[1] | 肾功能恶化(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1981 | 41 | 36 | (?) | 37 |
| 2 | 1968 | 39 | 27(?) | 36 | (?) |
| 3 | 1984 | 85 | 87 | 44 | 38 |
| 4 | 1991 | 48 | 97 | 1 | (?) |
| 5 | 1968 | 30 | 28 | 60 | 19 |
| 6 | 1987 | 36 | 48 | 40 | 44.4 |

[1] 根据血管造影;数据出自 Zucchelli P,Zuccala A. Ischemic nephropathy in the elderly. Contrib Nephrol. 105:13,17.

动脉栓塞性肾病归类于肾小球前缺血导致的肾功能不全,这种疾病主要是用于描述血管内粥样斑块自发或在主动脉介入治疗后发生脱落引起的动脉栓塞性疾病,这种疾病重要的临床线索是出现无法解释的嗜酸粒细胞增多、瘀斑-皮肤缺血性损伤,存在肾病范围的大量蛋白尿。

**(三)诊断进展**

诊断肾血管性高血压有三个基本步骤:①肾动脉造影证明存在肾动脉狭窄;②管腔狭窄的程度需有病理生理学意义;③狭窄缓解后高血压可以得到控制。实际工作中,缺血性肾病的诊断多数是在共存有高血压的情况下决定的。

临床医师在患者出现肾衰竭加重、尿沉淀轻度变化、蛋白尿<1.0g/d、高血压和有周围血管疾病的证据时,应从中找出高度怀疑肾动脉狭窄的临床线索。根据 Mann 和 Pickering 的分类建

议，患者肾血管疾病的危险度可分为低(<1%)，中(5%～15%)和高(>25%)三级。低危患者无需进一步干预；在存在氮质血症的高危患者中，由于非侵入性检查的可靠性较差，因此，不管非侵入性检查的结果如何，有必要应用动脉血管造影检查进行诊治；在中危患者中，非侵入性检查具有重要的诊断价值。

ACEI 放射性核素闪烁扫描肾图检查是目前诊断肾血管性高血压的非侵入性的较全面的评估方法，这种检查优于随机早晨血浆肾素活性的检查。应用锝 99m-DTPA ($^{99m}$Tc-DTPA)进行 ACEI 肾图检查在诊断肾血管性高血压时有较高的敏感性和特异性(91%～94%)。目前，在应用 ACEI 前和后，采用邻碘马尿酸和 Mag3(肾血浆流量的示踪剂)进行肾脏闪烁扫描检查是诊断缺血性肾病的功能性检查。但应注意这些检查有两个缺陷：①这些检查在氮质血症患者中没有进行过评估；②检查的阳性结果虽可预测血压改善的情况，但并不清楚是否可预测肾功能的改善。

肾动脉多普勒超声扫描是筛选本病早期有价值的检查，超声检查也可测量肾脏大小，并且不受药物和 GFR 水平的影响。其敏感性和特异性报道为 90%～95%，这种检查的缺点是技术操作费时而且对检查者的技术水平要求比较高，而且副肾动脉也难以检测和评估。

磁共振血管造影检查可用于肾动脉狭窄的筛查，与动脉血管造影相比，磁共振血管造影的优点是不使用碘对比剂且为非侵入性检查。意大利一项研究将磁共振血管造影检查与常规的动脉血管造影进行头对头的比较，结果发现磁共振血管造影检查诊断严重肾动脉狭窄的正确率为 97%。然而，最近有个案报道，检查中使用的含钆对比剂可导致慢性肾脏病(CKD)患者出现肾源性系统性纤维化和肾源性纤维性皮肤病，因此磁共振血管造影检查在肾病患者中的应用需要重新进行研究。另一种筛选肾动脉狭窄的检查是螺旋 CT 血管造影，但在 CKD 患者中也有发生对比剂肾病的风险。

诊断肾动脉狭窄的金标准是选择性肾动脉造影。动脉内数字减影血管造影法(DSA)或 $CO_2$ 血管造影也可提供极好的解剖学影像，并且与传统的血管造影比较，需要较少的对比剂。肾静脉内 DSA 尽管侵入性较小，但由于受到肠气和肠道蠕动等的影响，通常难以提供较高质量的影像而且需要使用较多的对比剂。

肾血管性高血压的第二步诊断是确定损伤的病理生理特征。上面提到的一些检查也可用于本步骤的评估。选择性肾静脉血中肾素的测定是确定肾血管狭窄病灶的功能性特征的金标准并且可以预测血管再通后血压的变化。大体上说，两侧肾静脉内血浆肾素比率≥1.5 有可能预测手术或血管成形术后血压出现有益的变化，但反之则不能预测有害的反应。总之，应用肾静脉肾素检测不能完全确定血管再通后的血压反应。有报道认为$^{99m}$Tc-DTPA 卡托普利肾图试验阳性可以用来比较精确地预测肾血管再通后的血压反应。但是这些试验的预测价值仍存在大量未知因素，尚待进一步研究。

**(四)治疗**

研究证明肾血管性高血压是进展性疾病，50%的该病患者可出现狭窄加重，其速度为每年 1.5%～5%，肾功能不全进展速率和肾功能恶化的可能性与诊断时狭窄的程度相关，提示纠正肾动脉狭窄有助于阻止肾衰竭或改善肾功能。老年患者粥样硬化性肾动脉狭窄患者对肾替代治疗的反应不佳，老年患者 ESRD 的总生存率较低，中位生存率为 27 个月，5 年生存率仅为 12%，因此，及时纠正狭窄更为重要。

肾血管疾病目前并无普遍认可的治疗方法。治疗必须个体化，应根据患者的总体状况、伴随的疾病、当地医疗中心外科和血管造影的经验等情况而定。肾血管性高血压的外科治疗方法最初在 20 年前建立，此后良性结果的报道日益增多(表 86-8)。在所有年龄组中患者治愈率和好转率接近 82%，死亡率约为 1%，老年患者由于动脉粥样硬化的范围较大和手术时潜在的胆固醇结晶栓塞危险，肾血管外科手术成形术的效果并不理想(表 86-9)。

表 86-8 肾血管外科手术成形术治疗动脉硬化缺血性肾病的疗效

| 研究编号 | 研究时间(年) | 病例数(人) | 改善例数(%) | 稳定例数(%) | 恶化例数(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1992 | 40 | 22(55%) | 10(25%) | 8(20%) |
| 2 | 1987 | 91 | 20(22%) | 48(53%) | 23(25%) |
| 3 | 1992 | 70 | 34(49%) | 25(36%) | 11(15%) |
| 4 | 1992 | 91 | 45(49%) | 31(35%) | 15(16%) |
| 5 | 1987 | 161 | 93(58%) | 50(31%) | 18(11%) |
| 6 | 1993 | 13 | 9(69%) | 3(23%) | 7(8%) |

数据采自 Pohl MA. Ischemic nephropathy. American Society of Nephrology's Board Review Course Syllabus,1996:14

表 86-9 缺血性肾病:血管成形术的治疗效果

| 研究编号 | 研究时间(年) | 例数(人) | 血管成形术的疗效(%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 改善例数(人) | 稳定例数(人) | 恶化例数(人) | 死亡例数(人) |
| 1 | — | 20 | 7(35) | 10(50) | 3(15) | 0(0) |
| 2 | 1983 | 12 | 3(25) | 5(42) | 4(33) | 0(0) |
| 3 | 1992 | 17 | 9(53) | 2(12) | 6(35) | 5(29) |
| 4 | 1986 | 55 | 26(47) | 19(35) | 10(18) | 无效 |
| 5 | 1993 | 21 | 10 | 38 | 3 | — |
| 合计 | — | 104 | 45(43) | 36(35) | 23(22) | 5(5) |

数据采自 Pohl MA. Ischemic nephropathy. American Society of Nephrology's Board Review Course Syllabus,1996:14

肾血管外科手术成形术后肾功能的恢复取决于患者是单侧还是双侧肾动脉狭窄,或是否为孤立肾。对于单侧狭窄,外科手术对肾功能的恢复仅有轻微作用,其原因主要为患侧肾的再通或狭窄导致的 GFR 增加,常常因为对侧肾 GFR 的降低而抵消。而且单侧狭窄存在严重氮质血症时,常常是双侧肾硬化的结果,即出现双侧肾实质的损伤,这种情况并不能用血供重建术来纠正。

双侧狭窄可有两种临床表现。第一种是双侧肾动脉闭塞,由于侧支循环的形成,这种情况并不会造成必然的不可逆损伤,在动脉闭塞是缓慢发生的情况下尤其如此。临床证据提示的代偿反应包括:血管造影证实肾动脉系统远端侧支循环形成;肾活检证实肾小球结构得以保留;超声发现肾长径>9cm;肾图证明患侧肾有功能。一些中心对血清肌酐>4mg/dl 的待手术者进行肾活检确定病变程度。在血清肌酐<3mg/dl 的患者中,有50%的患者在血供重建后肾功能预期可得到改善(血肌酐自基线下降>20%)。

第二种情形是双侧肾动脉狭窄但不完全闭塞或孤立肾动脉狭窄。这些患者中有 75%~89% 在血供重建后可见肾功能改善,与肾动脉完全闭塞不同,严重肾功能不全患者(血清肌酐>4mg/dl)并不适合进行血供重建,因为这种患者往往有其他潜在和严重的肾实质疾病[肾硬化和(或)动脉栓塞性疾病],这些疾病不能通过血供重建来改善。老年患者严重的腹主动脉粥样硬化进行主动脉肾动脉分流术在技术上是难以完成的,这种情况下,可以进行替代分流技术,如左肾可进行脾肾分流血管重建,右肾可进行肝肾分流血管重建。考虑到老年患者肾闭塞性疾病和肾衰竭进展的重要危险因素与这种疾病的内科治疗密切相关,外科手术血供重建对未经治疗的粥样硬化性肾动脉疾病所带来的有益结果是令人振奋的并值得进一步研究。

由于伴发主动脉粥样硬化性病变,血管内操作困难且风险较大,最初经皮腔内肾血管成形术(PTRA)的应用在老年患者中受到限制。粥样硬化性病灶在扩张后发生再狭窄也非常普遍,多数老年患者肾动脉狭窄的病灶部位在肾动脉的开口

部，故PTRA治疗效果不佳。PTRA加上血管内支架置入治疗肾动脉开口部狭窄可以明显改善患者的预后，因此目前在临床上应用广泛。外科手术治疗目前主要推荐用于更复杂血管病变或血管成形术失败的患者。血管成形术与手术相比较，其优势之一是在伴有全身动脉粥样硬化病变的手术高风险患者中仍可应用。

## 六、肾小管间质性肾炎

肾小管间质性肾炎包括各种原发性影响肾间质和肾小管以及继发累及肾其他结构的疾病。这类疾病的病因包括药物、感染因素、物理、化学、免疫、遗传和其他未知因素。老年人由于用药较多、并存疾病和为控制各种感染导致的免疫机制损害等而易于发生此类疾病，对于老年患者的肾间质性疾病应进行全面的调查。年龄相关的肾间质改变可以与肾小管间质性肾炎合并存在，在老年患者诊断肾小管间质性肾炎时应注意除外这种可能的情况。

### （一）功能性损害

肾小管功能异常的表现与损害的主要部位有关。在疾病的早期阶段没有钠潴留、高血压、水肿和大量蛋白尿等表现。肾小管间质损害的部位可位于皮质或髓质。肾皮质损伤可影响近端或远端肾小管。近端肾小管损害以范可尼（Fanconi）综合征的特点为表现（碳酸氢盐尿、糖尿、高尿酸尿、高磷酸盐尿和氨基酸尿），远端肾小管损害与泌氢（远端肾小管酸中毒）和排钾功能的损伤以及钠的重吸收减少有关。髓质病灶累及肾乳头时可表现为钠的损耗和尿浓缩功能的损伤。

除肾小管功能异常外，其他一些临床特征也提示肾小管间质肾炎。与氮质血症不同步的贫血提示促红细胞生成素合成的早期衰竭。轻微氮质血症和高水平的甲状旁腺激素（PTH）可能继发于肾小管合成维生素D生物学活性形式[$1,25-(OH)_2D_3$]的减少。尿沉渣镜检显示有少量的白细胞和白细胞管型。Hansel's染色发现嗜酸性粒细胞尿可见于药物特别是β内酰胺类诱导的肾小管间质性肾炎。尽管肾小管间质性肾炎有些特异的表现，但在临床上仍应尽早请肾脏病专科医师会诊，因为肾小管间质性疾病的诊断只能由肾活检确立。

### （二）急性肾小管间质性肾炎

肾小管间质性肾炎可分为急性和慢性两种。关于急性肾小管间质性肾炎，老年人群必须重视以下两种因素：急性细菌性肾盂肾炎和急性药物诱导的超敏反应。

1. *急性细菌性肾盂肾炎* 对于大多数老年个体来说，尿路感染的表现和病程与年轻人无异。细菌性肾盂肾炎的发生无性别差异，是老年常见的肾疾病。前列腺增生和前列腺液抗菌成分的减少是老年男性尿路感染的主要原因。老年女性由于上皮萎缩引起阴道pH改变，正常菌群被革兰阴性菌代替，导致易患尿路感染。尿路感染与痴呆的关系密切，虽然在男性中其原因尚不清楚，但在女性中可能与大便失禁和会阴污染有关。

表现不典型的患者诊断较困难。肋脊角压痛和尿路症状常缺如，而菌血症（>50%）、中枢神经系统改变、呼吸急促和低血压则较常见。甚至有无症状急性肾盂肾炎表现为急性肾衰竭的报道。

治疗包括血流动力学支持和根治感染，非复杂性肾盂肾炎在给予充分治疗48～72h，症状即有改善。如无改善应进行超声检查以排除梗阻和肾周脓肿的发生。

2. *药物超敏反应* 研究显示，多种药物均可诱导急性间质性肾炎。经典的描述与甲氧西林和其他β内酰胺类药物应用有关。磺胺类药物是首个报道可引起急性间质性肾炎的抗菌药物，此后在1950年报道了青霉素导致的急性间质性肾炎。由于有大量、有完整记载以及被活检证明的病理证据，甲氧西林成为药物诱导的急性间质性肾炎的典型，随后有大量抗生素诱导的急性间质性肾炎的病例报道。由于多数报道病例数较少且没有活检结果，因此其结果有一定的疑问。多数急性间质性肾炎的诊断可能是因为出现肾功能急性恶化而作出的。

临床表现可为皮疹、关节痛、发热和急性肾衰竭四联症，这种典型的表现仅存在于10%的病例。40%的患者尿检显示非肾病范围的蛋白尿、白细胞管型和嗜酸性粒细胞尿。

引起急性间质性肾炎的其他一组重要药物为NSAIDs。所有的NSAIDs均可诱导本综合征，伴有或不伴有微小病变性肾病。曾有报道，在NSAIDs治疗2～18个月导致急性间质性肾炎，

严重者甚至需要进行肾脏替代治疗。多数病例在停用药物后可逆转，与抗生素诱导的急性间质性肾炎不同，超敏反应如发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多、嗜酸性细胞尿等较少见。一些病例可表现为肾病性蛋白尿，肾小球损害类似于微小病变或膜性肾病，尽管所有的 NSAIDs 均可导致本病，但苯氧布洛芬尤甚。

尽管在住院接受多种药物治疗的患者难以确定"罪犯"药物，但药物诱导的急性间质性肾炎最好的治疗方法是确定并停用引起病变的药物。虽然有糖皮质激素治疗的报道，但尚没有对照性研究结果说明应用糖皮质激素可以改变肾脏病变恢复的速度和程度。

**（三）慢性肾小管间质肾炎**

肾小管间质疾病的临床病程决定于原发病因和肾损害的程度。散发的暴露于肾毒物质导致的慢性肾小管间质性肾炎大多数表现为缓慢进展的临床过程和肾功能进行性减退。慢性肾小管间质性肾炎与肾小管萎缩和间质多核和单核细胞浸润有关。病因和发病机制本质上与急性过程一致。老年人的慢性肾小管间质性肾炎需要特别考虑与镇痛药滥用、肿瘤和增龄相关的间质病变有关。

1. *镇痛药肾病* 目前仍没有一个对肾脏结构和功能不产生影响、可以长期服用 NSAIDs 的安全剂量。流行病学调查显示，与同年龄的对照组相比，服用 5000 或更多剂量 NSAIDs，其 ESRD 发生的危险提高 9 倍，难以证明镇痛药应用和 CRF 或 ESRD 的因果关系。瑞典的一项研究表明，常规应用对乙酰氨基酚（扑热息痛）和阿司匹林镇痛治疗与 CRF 的风险增加相关。事实上，长期服用乙酰氨基酚超过 1.4g/d 的患者，发生 CRF 的风险可提高 5 倍，如果原已存在 CRF 的患者，发病风险进一步提高。由于老年人群 CRF 的发生率较高，因此老年人群更容易罹患本病。在将含有非那西汀的复方镇痛药撤离市场的国家，镇痛药肾病在 ESRD 人群中的比率明显降低，但是在美国以外的国家，老年人群中镇痛药肾病的发生率仍有所增加。由于较少有 X 线影像学证据，作为 ESRD 的原发病因或促进因素的镇痛药相关肾病的标志性病灶——肾乳头坏死的发生率尚不清楚。

对欧洲、澳大利亚和北美的文献综述发现，在普通人群在限定的时间内应用治疗剂量的 NSAIDs 是安全有效的。目前，尚没有可信服的关于 NSAIDs 导致 CRF、肾乳头坏死或 ESRD 风险的流行病学资料或临床证据，也没有 NSAIDs 影响肾脏疾病进展速率的实验室或临床证据。因此，美国肾脏基金会推荐设计和进行一些临床对照研究，在长期应用 NSAIDs 或同时合并其他已知病因的肾病患者中，前瞻性评估 NSAIDs 和其他已经上市的镇痛药对肾脏、心血管安全性的影响。

2. *与间质性肾炎相关的肿瘤* 许多肿瘤可浸润于肾间质并伴有不同的临床表现。白血病和淋巴瘤是最常见的直接侵袭肾实质的恶性肿瘤。多发性骨髓瘤通过不同的机制影响肾脏，一种机制是通过滤过血液中有毒的轻链，轻链和 Tamm-Horsfall 黏蛋白聚合在肾小管内形成管型，临床上称为骨髓瘤肾病，临床可表现为缓慢进展的慢性肾衰竭，或仅有肾小管功能异常而 GFR 正常的情况。肾小管功能异常的表现包括范可尼综合征、Ⅰ或Ⅱ型肾小管性酸中毒和高磷酸盐尿。

当临床表现提示肾小管间质受累时，骨髓瘤肾病的诊断需采用肾活检证实。肾小管受累是重要的治疗指征，尽管血浆置换在急性骨髓瘤肾病中有一定效果，但在轻链沉积导致的慢性间质性肾炎中，血浆置换的作用仍有待进一步确证。强化的化疗方案可提高与 ARF 相关病例的生存率，但对慢性小管间质性肾炎的作用仍未确定。预防是骨髓瘤肾病最有效的治疗方法，有效的化疗和预防肾小管阻塞是基本的治疗手段，秋水仙碱抑制管型形成的研究仍停留在试验阶段，目前尚在进行对照研究。

3. *增龄相关的间质性疾病* 老年相关的肾小管间质性肾病定义为与年龄增长相关的肾小管功能下降，包括尿浓缩功能减低、肾素醛固酮分泌减少；组织学改变包括间质纤维化和单核细胞浸润。临床表现与其他间质性肾炎基本相似。这种病变仅在进行其他疾病排除诊断时考虑。

## 七、慢性肾脏病

老年慢性肾脏病（CKD）表现为肾实质不可逆的损害，与普通人群基本相似，药物治疗针对钾和水钠平衡、酸/碱比例、钙磷代谢、高血压、胆固

醇、贫血和营养支持，可以沿用和普通人群相同的指南，详细的内容可参考一般肾脏病学教科书。

最近，CKD 根据估算的 GFR 分为 1～5 期（表 86-10）。Levey's 公式由肾病膳食改良（MDRD）临床试验数据中衍生而来的，公式中各种变量包括：年龄、性别、种族、血肌酐、血白蛋白和血尿素。估算 GFR 的公式最初是在中等度肾功能不全的高加索人种中建立的，稍后在非裔美国人、糖尿病和肾移植患者中得到验证，然而该公式并未在 70 岁以上的老年人群中进行验证。估算 GFR 的另一个限制因素是方程中应用的血肌酐测定并未标准化，不同机构的结果难以统一。尽管存在一些缺陷，但在除外肌肉消耗状态、ARF、妊娠、截瘫、素食和超重等情况下，该公式仍被推荐在临床上应用。

全国健康和营养检查调查 Ⅲ（NHANES Ⅲ）发现，美国 CKD 的发病率为 11%（1920 万人），CKD 3 期的人数较多（760 万人），CKD 4 期较少（40 万人），60%～80% 老年患者的 eGFR 小于 $60ml/(min \cdot 1.73m^2)$，老年患者 CKD 进展速率与患有糖尿病和严重 CKD 的普通人相当。

CDK 与心血管疾病危险以及代谢紊乱的增加相关，Fried 等证明老年患者的发病率和病死率和 CKD 3 期相关，肾功能恶化患者的心血管疾病的发病率和病死率均高于肾功能正常者，老年患者心血管疾病或许继发于传统和非传统危险因素（高半胱氨酸、CRP、白蛋白尿、尿毒素、贫血和肾性骨病）。有趣的是，与年轻人相比，老年人群 GFR 轻微下降（$50 \sim 59\ ml/min/1.73m^2$）的病死率并不增加，但当 GFR 进一步下降，与年轻患者一样病死率增加，说明在 CKD 某个阶段不同年龄患者的病死率是不同的。

CKD 3 期开始出现的继发性甲状旁腺功能亢进症可导致肾性骨营养不良。$1,25\text{-}(OH)_2D_3$ 产生减少，血磷升高，血钙降低等因素的相互作用导致甲状旁腺增生，PTH 分泌增加。在老年患者，由于较少暴露于紫外线，导致维生素 $D_3$ 合成减少。25-羟基维生素 $D_3$ 的低水平导致其活性形式 $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ 减少，阳光暴露减少和肾功能进行性丧失均可导致 $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ 水平的降低。3、4、5 期 CKD 患者全段 PTH（iPTH）水平可接受的标准分别为 35～70、70～110 和 150～300pg/ml，若患者的 iPTH 值超过此范围，应考虑是否有继发性甲状旁腺功能亢进症。25-羟基维生素 $D_3$ 和 PTH 均应该检测，如果 iPTH 水平升高，在 CKD3、4 期（表 86-10），应根据表 86-11 进行 25-羟基维生素 $D_3$ 替代治疗；在 CKD5 期，应为患者处方维生素 $D_3$ 的活性形式，即 $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ 治疗，以保持 iPTH 水平在 150～300pg/ml。老年肾性骨病患者并发症的患病率较高，骨折、身高下降、软组织钙化和心血管疾病的发生率增加。继发性甲状旁腺功能亢进症的早期发现有助于减少甲状旁腺增生并降低相关病变的发生率。

**表 86-10　慢性肾脏病的分期**

| CKD 分期 | GFR[$ml/(min \cdot 1.73m^2)$] | 说明 |
|---|---|---|
| 1 | >90 | 出现肾损害 |
| 2 | 60～89 | 轻度肾损害 |
| 3 | 30～59 | 中度肾损害 |
| 4 | 15～29 | 重度肾损害 |
| 5 | <15 | 终末期（透析） |

据 K/DOQI clinical practice guidelines from chroic kidney disease. Am J Kidney Dis，2002，39：1

**表 86-11　CKD 3-4 期的维生素 D 的替代治疗**

| 25(OH)维生素 D | 麦角骨化醇（维生素 $D_2$）的剂量 | 疗程 |
|---|---|---|
| <5mg/dl | 口服 50 000U/周×12 周 | 6 个月 |
| 复查 25(OH)维生素 D | 继以每月 1 次或 50 000U 肌内注射 | |
| 5～15mg/dl | 口服 50 000U/周×4 周 | 6 个月 |
| 复查 25(OH)维生素 D | 继以 50 000U/月 | |
| 16～30mg/dl | 口服 50 000U/月 | 6 个月 |

贫血在老年患者中常见，其与左心室肥大、充血性心力衰竭和心肌缺血相关的患病率和病死率增加相关。NHANES Ⅲ发现CKD占老年贫血原因的12%，由于肾病的进展，促红细胞生成素(EPO)产生的减少可导致贫血，当然诊断时需要排除其他原因引起的贫血。对CKD3、4、5期的患者，贫血治疗的目标值是血红蛋白在11～12mg/dl，更高的血红蛋白水平并不能减少心血管事件。

在最近的十年里，CKD 5期开始进行肾脏替代治疗已经成为老年人群的治疗常规。美国肾脏数据库(USRDS)2006年的数据表明，在接受不同形式肾脏替代治疗的患者中，大约48%是65岁以上的老年人，25%的是75岁以上的老年人。在透析人群中增长最快的是75岁以上的患者，其人数在最近十年增加了3倍。而且，据估计60%的CKD患者＞65岁，在老年人群新发的ESRD病例中，病因为高血压和糖尿病的分别占40%和60%，肾小管间质异常(13.5%)、梗阻性肾病(11%)、肾小球疾病(10.5%)和多囊肾(2%)是ESRD的其他病因。

老年患者肾脏替代治疗模式的选择应个体化，需要全面评估，并研究影响每一个患者的医疗和心理社会问题。老年人群生活期望值有限但并不能剥夺其治疗的权利。八旬和九旬老年人血液透析1年的存活率超过50%，而在经过选择的某些八旬老年人群中，透析2年存活率甚至可超过75%。老年ESRD患者有多种治疗方法可供选择，包括中心和家庭的血液透析、腹膜透析、肾移植以及平静接受尿毒症所导致的死亡。应与肾脏病专科医师一起会诊，详细分析各种治疗方法的优缺点，计划肾脏替代治疗开始的时间、条件，并提前讨论需要停止肾脏替代治疗的时机。

## 八、血液透析

目前，老年ESRD人群主要的治疗模式是在中心进行血液透析(占78%)，尽管医学和心理社会情况复杂，老年人群透析的生存率和康复率还是可以接受的。另外，这些患者治疗的顺应性更好。透析患者的死亡风险随年龄和共存疾病的增加而增加，一些报道显示，年龄、糖尿病和心血管疾病与生存率低有关。在欧洲，65岁以上开始透析的患者5年生存率比年轻成年患者低15%。早期死亡(开始透析后90d内死亡)的患者大多与合并的疾病有关，死亡的主要病因为急性心肌梗死、心搏骤停、脓毒症和恶性肿瘤。老年患者这些原因的病死率与65岁以下成年人(除恶病质以外)并无差别，恶病质年轻患者的病死率为10%，老年患者则增至36%。70岁以上的透析患者死亡的首要原因是脱离透析，患者决定脱离透析的重要因素包括营养不良、肿瘤和生活质量的下降。

长期血透老年患者血管通路的成功率与年轻患者相似。USRDS 2006年度报道提示65岁以上老年患者的通路是导管、动静脉瘘和聚四氟乙烯人工血管移植物。目前，血管通路明显的变化是使用人工血管移植物的比例下降，使用导管的比例增加1倍，动静脉瘘则无明显变化。老年人与血管通路相关住院天数明显多于年轻人。不少调查报道，老年血液透析患者平均年住院天数明显增加，这种情况主要是由于高血压、心血管疾病、冠状动脉或心脏供血不足或左心室肥大等疾病引起的并发症所导致的。尽管如此，多项研究显示，与年轻的透析患者相比，老年ESRD患者对生活的总体满意度较高，另一些调查显示年龄不是ESRD患者生活质量的预测因子。

值得注意的是过去十年由于新技术和新疗法的开展，透析质量大大提高，因此过去的数据并不能够适用于今天的血液透析中心。技术上的改进包括高通量透析、透析膜生物相容性的改良、碳酸氢盐透析、血液透析的计算机控制、血管通路的改进以适应于高通量透析所需要的高血流等。治疗方法的改进主要包括应用EPO和静脉铁剂治疗ESRD患者的贫血，静脉应用维生素D或类似物以及钙剂以预防和治疗继发甲状旁腺功能亢进症，这些治疗上的进步促使更短治疗时间的透析、更少的心血管反应和所有年龄段的血液透析患者生活质量的提高。

## 九、腹膜透析

由于更小的、便携式的腹膜透析机的出现，使腹膜透析液可以定时、按照程序控制的方式注入和移出，在过去十年里，腹膜透析经历了一个戏剧性的变化，这些变化导致腹膜透析处方的改变，例如更多的患者可以在夜间采用机器进行大量透析

液的交换，解决了人工交换透析液的限制。老年患者腹膜透析的比例在各国均不相同，英国 50% 的老年 ESRD 患者接受这种治疗，在美国，此比例则低于 10%。

腹膜透析对老年患者有重要的好处，包括降低心血管不稳定性和心律失常的发生、更好地保护残肾功能、控制高血压、不需要血管通路手术、有效的腹膜内胰岛素治疗（对糖尿病患者），以及更好的中分子清除能力。尽管有上述好处，许多老年患者由于一些心理社会原因如家庭支持不充分、视力不佳、身体和精神疾病等不能选择这一治疗模式。与在医疗中心的血液透析不同，腹膜透析必须每天进行，如果应用透析机的话还需要有举起 5kg 重袋子的力量。

老年腹膜透析患者感染并发症的发生率与年轻患者类似，但老年患者病情迁延，死亡率和住院时间延长。不幸的是，目前腹膜炎的发生仍较高，每个患者每年 0.5～3 次，频发腹膜炎与导管失功能相关。

与血液透析一样，老年腹膜透析患者的营养不良发生率明显增加，其原因包括并存疾病以及透析过程中每天有 7～15g 的蛋白流失。

透析模式的选择很大程度上与患者的喜好有关，每种模式均有其利弊，通过对透析前 ESRD 患者的精心计划和指导可以获得较好的存活率。

## 十、肾移植

尽管老年人群 ESRD 的发生率较高，USRDS 表明只有不到 5%的老年 ESRD 患者成功进行了肾移植治疗。早间的研究报道老年肾移植患者有较高的死亡率，在应用环孢素 A 之前，60 岁以上的患者 1 年的生存率和移植肾存活率分别为 62%和 57%。手术前后管理的改善和良好的免疫抑制药治疗使老年肾移植患者的生存率提高到和年轻人相当，预期寿命有限是影响老年 ESRD 患者进行肾移植的障碍，如有报道在美国接受尸体肾移植的 65－69 岁老人的十年生存率为 8%，而<40 岁的人群为 50%～85%。

然而，近期报道老年人群接受尸体肾移植的 1 年和 5 年生存率的范围分别可达到 80%～91% 和超过 55%，而移植物 1 年和 5 年存活率分别为 80%和 55%～60%，患者的死亡多数是由于移植肾失功能（50%）所致。USRDS 的数据分析显示，与年轻人相比老年人群排斥反应的发生率较低（1 年 11%～28%），这种情况或可用年龄相关的“免疫耐受”解释。因此，在合适肾移植的老年患者中应该调查活体相关的肾移植是否可提高患者肾移植后的生存率和移植物存活率。另一个选择是应采用扩展的肾移植供体标准（ECD）将老年患者列入移植名单中，ECD 标准的肾脏质量一般，但来源较多，可减少老年 ESRD 患者肾移植的等待时间。

老年患者移植后的主要死亡原因是心血管事件和感染，多数感染发生在移植后最初的 6 个月，与免疫抑制的程度有关。另外一个系列报道表明，心血管事件是老年肾移植患者死亡的主要原因，老年患者一般均存在潜在的心血管疾病，移植相关并发症如移植后高血压、激素诱导的糖尿病等可以使这些潜在的疾病加重或恶化。另外一些重要死因包括恶性肿瘤（13%～16%）和胃肠道出血（16%）。

老年人群中肾移植患者的选择应遵循与年轻患者同样的临床指南。另外，推荐进行常规的排泄性膀胱尿道造影检查，应注意仔细评估患者肾移植后的生活质量以及能否保证患者的预期收益。

免疫抑制可降低老年肾移植患者免疫排斥的风险，但也增加了感染发生的危险。免疫抑制药治疗的目标是在不产生移植物排斥反应的同时降低感染的风险。急性排斥反应需要大剂量免疫抑制药。最佳的免疫抑制治疗方案，包括环孢素 A、泼尼松、雷帕霉素、霉酚酸酯、他克莫司和硫唑嘌呤等在老年肾移植患者中的长期应用尚没有前瞻性的研究结果。新的免疫抑制药如单克隆抗体等的应用也许可以大大减少激素和其他免疫抑制药用量并发挥保护移植肾和提高生存率的作用。

## 参考文献

[1] Appel RG, et al. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. Kidney

Int.1995,48:171.

[2] Baraldi A, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. Nephrol Dial Transplant. 1998,13:25.

[3] Becker BN, et al. Renal transplantation in the older end stage renal disease patient. Semin Nephrol. 1996,16:353.

[4] Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. Semin Nephrol.1996,16:319.

[5] Collins AJ, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2006 annual data report. Am J Kidney Dis.2007,49:S1.

[6] Cozzolino M, et al. Vitamin D retains an important role in pathogenesis and management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. J Nephrol.2006,19:566.

[7] Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis.2003,41:1.

[8] Davison AM, Johnston PA. Idiopathic glomerulonephritis in the elderly. Contrib Nephrol.1993,105:38.

[9] Donadio JV Jr. Treatment and clinical outcome of glomerulonephritis in the elderly. Contrib Nephrol. 1993,105:49.

[10] Doublier S, et al. Nephrin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria inpatients with primary acquired nephrotic syndrome. Am J Pathol.2001,158:1723.

[11] Drueke TB, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease. New Engl J Med.2006,355:2071.

[12] DuBose TD, et al. Acute renal in the 21st century: Recommendations for management and outcomes assessment. Am J Kidney Dis.1997,29:793.

[13] Fored CM, et al. Acetaminophen, aspirin and chronic renal failure. N Engl J Med.2001,345:1801.

[14] Fried LF, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in the elderly individuals. J Am Coll Cardiol.2003,41:1364.

[15] Glassock RJ. Syndromes of glomerular diseases. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. Textbook of Nephrology. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995: 681.

[16] Grapsa I, Oreopoulos DG. Practical ethical issues of dialysis in the elderly. Semin Nephrol.1996,16:339.

[17] Greco BA, Breyer JA. Natural history of renal artery stenosis. Semin Nephrol. 1996,16:2.

[18] Haas M, et al. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis.2000,35:433.

[19] Hemmelgarn BR, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. Kidney Int.2006,69:2155.

[20] Johnston PA, et al. Renal biopsy findings in patients older than 65 years of age presenting with the nephrotic syndrome. A report from the MRC glomerulonephritis registry. Contrib Nephrol.1993,105:127.

[21] Johnson JM II, et al. A prospective evaluation of the glomerular filtration rate in older adults with frequent night time urination. J Urol.2002,107:146.

[22] K/DOQI. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kid Dis. 2003,42:S1.

[23] K/DOQI. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis.2006,47:S11.

[24] K/DOQI. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis.2002,39:S1.

[25] Macias-Nunez JF, et al. Acute renal failure in the aged. Semin Nephrol.1996,16:330.

[26] Mandal AK, et al. Management of acute renal failure in the elderly. Treatment options. Drugs Aging. 1996,9:226.

[27] Moran D, et al. Is renal biopsy justified for the diagnosis and management of the nephrotic syndrome in the elderly?. Gerontology.1993,39:49.

[28] Naire R, et al. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. Am J Kidney Dis.2004,44:618.

[29] O'Hare AN, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages?. Am Soc Nephrol.2006,17:846.

[30] Pascual J, et al. The elderly patient with acute renal failure. J Am Soc Nephrol. 1995,6:144.

[31] Ponticelli C, et al. Primary nephrotic syndrome in the elderly. Contrib Nephrol.1993,105:33.

[32] Safian RD, Textor SC, et al. Renal artery stenosis. N Engl J Med.2001,344:431.

[33] Stevens LA, Levey AS, et al. Measurement of kidney function. Med Clin N Am. 2005, 89: 457.
[34] Woodman R, et al. Anemia in older adults. Curr Opin Hematol. 2005, 12: 123.
[35] Zent R, et al. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study. Am J Kidney Dis. 1997, 29: 200.
[36] Zucchelli P, Zuccala A. Ischemic nephropathy in the elderly. Contrib Nephrol. 1993, 105: 13.

# 第87章 终末期肾病

原著 Mark L. Unruh
译者 杨 光
审校 程庆砾

哈兹德老年医学

## 一、定 义

终末期肾病(ESRD)或称肾衰竭被定义为肾小球滤过率(GFR)<15ml/(min·1.73m²)。肾衰竭可能由慢性肾脏病(CKD)或由急性肾损伤(AKI)的进展造成的。肾衰竭主要表现为机体排泄废物、维持电解质平衡、控制饮食摄入及代谢性酸负荷、维持液体平衡的能力下降。此外,肾衰竭还可导致促红细胞生成素产生不足、钙磷代谢紊乱、高血压及加速心血管疾病的进程。尿毒症是用于描述肾衰竭或ESRD所导致的一系列症状或症候群的术语。多数CKD最终都可能进展到肾衰竭。一般而言,肾功能的降低与年龄的增长呈线性关系。肾功能减退的速率和下列因素相关:基础肾病、高血压和蛋白尿的严重程度及个体差异。研究发现,未经治疗的CKD如糖尿病肾病的患者,GFR减退的速率为每年7～10ml/min。CKD在影响电解质平衡、引起肾功能减退的原因以及肾衰竭的表现方面是基本相似的,因此,根据严重程度对CKD来进行分级,可以对肾功能进展的机制、症状及治疗有更好的理解。在有进行血液透析和肾移植的条件下,当GFR下降到15ml/min以下时,肾脏替代治疗是必要的。"肾损害"是指肾脏的结构或功能的异常,起初并不一定有GFR的下降,但随着病情的进展可导致GFR的下降。肾损害的标志包括血和尿检验指标的异常或影像学的异常,如蛋白尿是肾损害最为明显的标志。CKD是用来描述那些慢性GFR减退的患者。CKD的国际分期标准如下(表87-1)。ESRD被归类在CKD 5期,在分期之后加后缀用来表示治疗方式,例如,一个血液透析的患者可描述为"CKD5期-D"。

表87-1 CKD的分期

| 分期 | 描述 | GFR [ml/(min·1.73m²)] | 相关术语 | 通过治疗分类 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 肾损害但GFR正常或升高 | ≥90 | 微量白蛋白尿、蛋白尿、血尿 | |
| 2 | 肾损害GFR轻度下降 | 60～89 | 微量白蛋白尿、蛋白尿、血尿 | |
| 3 | GFR中度下降 | 30～59 | 慢性肾功能不全 | |
| 4 | GFR重度下降 | 15～29 | 慢性肾功不全,终末期肾病前期 | |
| 5 | 肾衰竭 | <15(或透析) | 肾衰竭、尿毒症、终末期肾病 | 如果透析-D<br>如果肾移植-T |

## 二、流行病学

肾衰竭的患病率在世界范围内增长迅速,预计肾衰竭的患者人数在未来10～15年将增加1倍。然而,这也仅仅是冰山一角,CKD的患病人数估计是肾衰竭的30倍。约14.7%的美国成年

人患有某种类型的CKD。多数CKD患者都处于1期和2期，甚至还没有意识到他们已患有肾病。表87-2所示的不可改变的危险因素对于CKD的危险分层及其病理生理机制的理解是非常重要的。如患有糖尿病的非洲裔美国人进展为肾衰竭的风险是白种人的2～3倍。可改变的危险因素对了解疾病的进展、延缓和治疗疾病均非常重要。如大剂量的使用镇痛药和肾衰竭的进展相关。随着糖尿病发病率增加和人口老龄化，患有肾脏疾病和有发展为肾病风险的患者人数也会明显增多。

表 87-2 CKD 的危险因素

| 不可改变的危险因素 | 可改变的危险因素 |
|---|---|
| 高龄 | 高血压 |
| 男性 | 肥胖 |
| 黑色人种 | 蛋白尿 |
| 遗传基因 | 血脂异常 |
| | 高尿酸血症 |
| | 吸烟 |

老年肾衰竭患者的人数增加是由于肾衰竭发病率的增加、更多的患者得到了肾脏替代治疗、透析和肾移植患者存活率的明显提高等综合因素所致。在美国，接受血液透析治疗患者的年龄多在65岁以上，并且接受血液透析的老年患者比例增长迅速（图87-1）。ESRD人数的增长主要是65岁以上老年患者人数增多所致。这是一个世界范围内的现象，如在过去的20年里，加拿大75岁以上老年透析患者的比率增长7倍；在欧洲和日本老年人中肾衰竭增长的比率也相似，如日本80—90岁老年透析患者比率增长10倍。事实上，透析登记的数据表明，最近ESRD发病率明显增加主要与进入肾脏替代治疗的患者人数增多密切相关。在亚洲、澳大利亚、欧洲和北美，对老年及病情严重的患者进行血液透析治疗，除了经济和文化因素外，最主要的是通过透析可以改善患者的生活质量。随着透析充分性的提高和肾移植预后改善，接受肾脏替代治疗老年肾衰竭患者生存时间可更长。由于技术的进步和透析的广泛开展，接受肾脏替代治疗老年患者人数的增加与人群老龄化的趋势是相适应的。

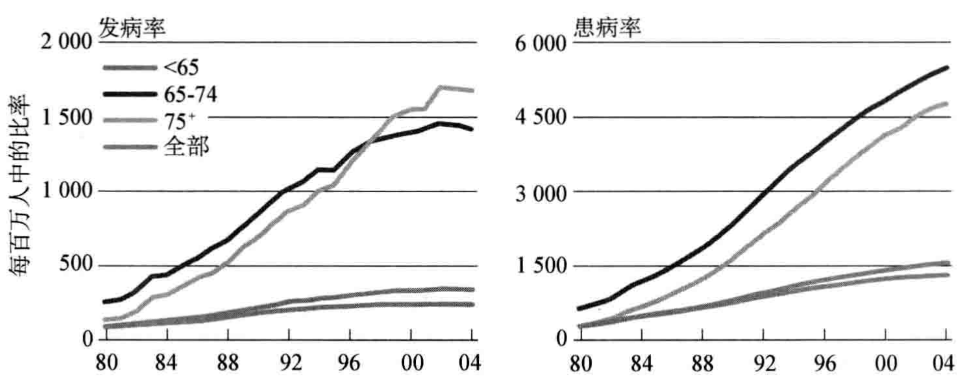



图 87-1 1980—2004年75岁以上的终末期肾病患者的发病率和患病率（已用性别和种族校正）

Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006. ）

急性肾损伤（AKI）是指肾功能的突然性减退，表现为血肌酐水平至少高于基线50%，同时常伴有尿量的减少。50%以上的AKI患者年龄＞60岁。老年人由于GFR的下降、合并的疾病较多及在应用非甾体抗炎药和血管紧张素转化酶抑制药等情况下，更容易发生AKI。无论是住院的老年患者还是院外患者都可能发生AKI。前列腺增生引起的梗阻、血容量不足和一些治疗用药是引起社区内老年人群AKI的首要原因。在医院内，约有25%的危重患者可能发生AKI，并可显著增加病死率。尽管AKI常由某些可逆性原因所致，但在住院患者中，AKI通常由急性肾小管坏死和急性间质性肾炎发展而来。目前，AKI患者的治疗主要是进行急性透析和避免肾毒素对肾脏的进一步损伤。

对于老年人群开始紧急透析治疗的适应证和年轻患者并没有差别(表 87-3)。AKI 患者生存的预后取决于疾病的严重性、长期的健康状况、需要透析治疗的时间和是否伴有基础肾病。由急性肾小管坏死引起、需要透析治疗的 AKI 患者多数可存活而且肾功能可恢复,并在较长时间维持充分的肾功能。目前,正在住院患者中进行的一项大型随机临床试验将总结出老年和年轻的 AKI 危重患者的最佳透析的频率和强度。

表 87-3　紧急血液透析的指征

| |
|---|
| 难治性的 |
| 　进展性液体负荷过重 |
| 　高钾血症 |
| 　代谢性酸中毒 |
| 尿毒症 |
| 　恶心、呕吐、食欲缺乏 |
| 　精神状态改变(脑病) |
| 　出血体质(尿毒症血小板功能异常) |
| 　心包炎 |

## 三、临床表现

### (一)老年终末期肾病的病因学

在美国和世界范围内,目前普遍报道的老年 ESRD 的原因主要是糖尿病和高血压(图 87-2)。很多肾衰竭是因为糖尿病和高血压所导致的肾病变而被诊断的,一部分原因可能是由于在老年患者中,即使有肾活检的指征如肾病综合征范围的蛋白尿或无法解释的肾衰竭等,也未进行肾穿刺活检;还有就是将肾上所看到的年龄相关的病变也归结于糖尿病和高血压所引起。事实上,许多原发性肾病和血管疾病也存在于老年肾衰竭患者身上,如微小病变多发生于儿童患者,但其患病率在 60 岁的人群中存在第二个高峰,年龄的增长和免疫力的下降也是链球菌感染后肾小球肾炎在老年人群中患病率出现第二个高峰的重要原因。同样,寡免疫复合物坏死性肾小球肾炎在 65 岁以上的老年人中也较为多见。除了免疫介导的肾病外,肾血管性疾病,即所谓的肾动脉血管硬化,在老年人群中更为常见。具有临床意义的肾动脉狭窄可导致明显的高血压和肾衰竭。肾动脉狭窄诊断包括磁共振血管成像、肾血管多普勒超声或开搏通肾图。肾动脉硬化的治疗取决于血管损伤的程度和临床表现。治疗的选择包括肾血管成形术和支架置入术、肾分流术或药物治疗。老年患者肾动脉狭窄的最好治疗方案仍有争议,目前的文献更支持保守的药物治疗。当老年 CKD 患者表现为血肌酐急剧升高,临床上应首先评估造成肾衰竭的可逆性因素,如梗阻或血容量不足等。



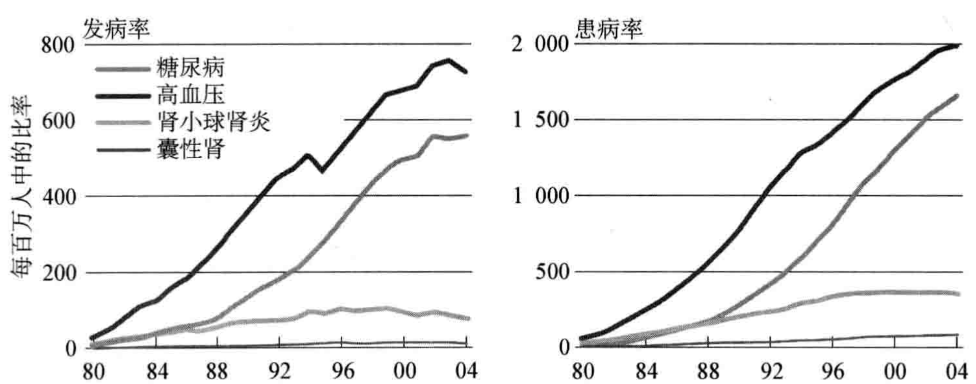



**图 87-2　1980—2004 年 75 岁以上的新诊断患者的发病率和患病率,及在 12 月 31 日时间点时 75 岁以上终末期肾病患者的患病率。该比率已经过年龄、性别和种族校正**

(2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.)

(二)患者到肾病专科就诊

介绍患者到肾病专科就诊的时间可影响肾衰竭患者的预后。在过去,内科医生限制患者的透析和移植只是简单不介绍患者就诊于肾病专家。目前这种情况在某些诊所和那些医疗资源受限的地区仍然广泛存在。老年肾衰竭患者就诊于肾病专科的时间过晚常可导致不良的预后。这些患者可能失去非手术治疗的机会,而需要进行透析治疗。美国肾脏基金会“K/DOQI”的 CKD 指南建议在下列情况下需要将患者转诊至肾病专科:临床治疗方案无法依据疾病分期制定,需要对患者进行的评估无法实施,或者推荐的治疗无法实行。总之,对于 GFR<30ml/(min·1.73m$^2$)(CKD 4 期和 5 期)应该就诊于肾脏病专科。目前,难以估计因未认识到老年人患有肾衰竭而导致患者到肾病专科就诊较晚的病例数。

多数老年人在对慢性肾病及其并发的代谢和内分泌的紊乱治疗后临床症状会明显缓解,因此在对患者进行教育和准备透析时有肾病专科的参与是非常重要的。概要如下:患有较严重 CKD 的老年患者在治疗肾衰竭方面可有较广泛的选择。首先需要花时间对老年患者进行教育并使其接受肾衰竭也是 CKD 形式之一的现实,然后才是选择一种治疗肾衰竭的方法。一旦治疗方法被选定,有些治疗需要在出现紧急透析指征前进行。例如,建立血管通路可能需要就诊于血管外科,而且瘘管的成熟和监测需要几个月的时间。欧洲一项大型的研究证明:就诊于肾病专科较晚和预后不好是相关的,尤其就诊较晚的老年人预后更差。在许多对于提交专科就诊时间点的研究中,分割点通常被认定为 3~4 个月,然而,对于老年肾衰竭患者而言,这个时间对最佳治疗的安排仍然太短。

## 四、慢性肾病和慢性健康状况的管理

由于透析和肾移植条件的放宽,透析人群中老年人和伴有许多合并症的患者明显增多。在英国的一项维持性血液透析的成年患者队列研究中,90%的患者年龄>65 岁,并且合并有两种或两种以上慢性疾病。2006 年的美国肾脏数据库数据也证实,65—74 岁的患者常伴有多种慢性疾病,并且在这些人群中合并疾病的数目保持稳定的增长(图 87-3)。心血管、骨骼肌肉和神经系统方面的问题居多并严重影响患病率、住院患者的病死率和生活质量。由于这些伴有较多合并症老年患者治疗的复杂化,老年病学专家在治疗过程中可起到关键的决定作用。初级保健体系在老年血液透析或肾移植患者中的作用,会根据当地的医疗模式和医疗资源的不同而有所不同。某些情况下,肾脏病学专家可能会扮演老年医学专家的角色,如在透析中心与患者频繁交流互动,或者指导肾移植后患者应用复杂的免疫抑制药。在另外一些情况下,老年医学专家仍然会起到主要作用,而肾脏病学专家在透析治疗中更多的是扮演会诊医师的角色。终末期慢性肾病的患者在初级保健、糖尿病和心血管疾病的医疗护理方面仍得不到理想的服务,这一点被美国肾脏数据库(USRDS)资料所证实,通过筛查实验评估的数据显示,和普通医保人群相比较,CKD4 期—5 期患者的糖尿病治疗护理水平更差(图 87-4)。肾脏病学家可能会从相关的老年病学培训中受益,也有人提议,建立特殊的老年透析单元来弥补这些治疗的差距。

(一)开始透析治疗的适应证

老年患者开始维持性透析治疗前最常见的症状表现为厌食、体重减轻、乏力、恶心和呕吐。然而,对尿毒症的识别在老年患者中要比年轻患者更为困难。行为的改变、无法解释的痴呆、“成年人生长发育的停滞”、无法解释的充血性心力衰竭的加重、或者对健康感觉的改变都可能是老年患者尿毒症的表现。

由于合并的疾病增加,目前更倾向于在老年患者中早期开始透析治疗(图 87-5)。美国老年人医疗保险和医疗补助中心(CMS)对非糖尿病患者肌酐清除率<10ml/min 和糖尿病患者肌酐清除率<15ml/min 的维持性血液透析提供费用补助。肌酐清除率可通过第 44 章所描述的公式,或者通过收集 24h 尿检测计算求得。

适时的开始肾脏替代治疗(表 87-4)不仅可以避免紧急的透析,还可以降低病死率。虽然低白蛋白血症本身并不是蛋白质能量营养不良的必要指征,但已证实开始透析前的基线血清白蛋白水平和患者的存活率明显相关。肾病饮食改良研究(MDRD)的分析显示患者主要通过减少蛋白质的摄入量来适应肾小球滤过率的下降和相关的尿

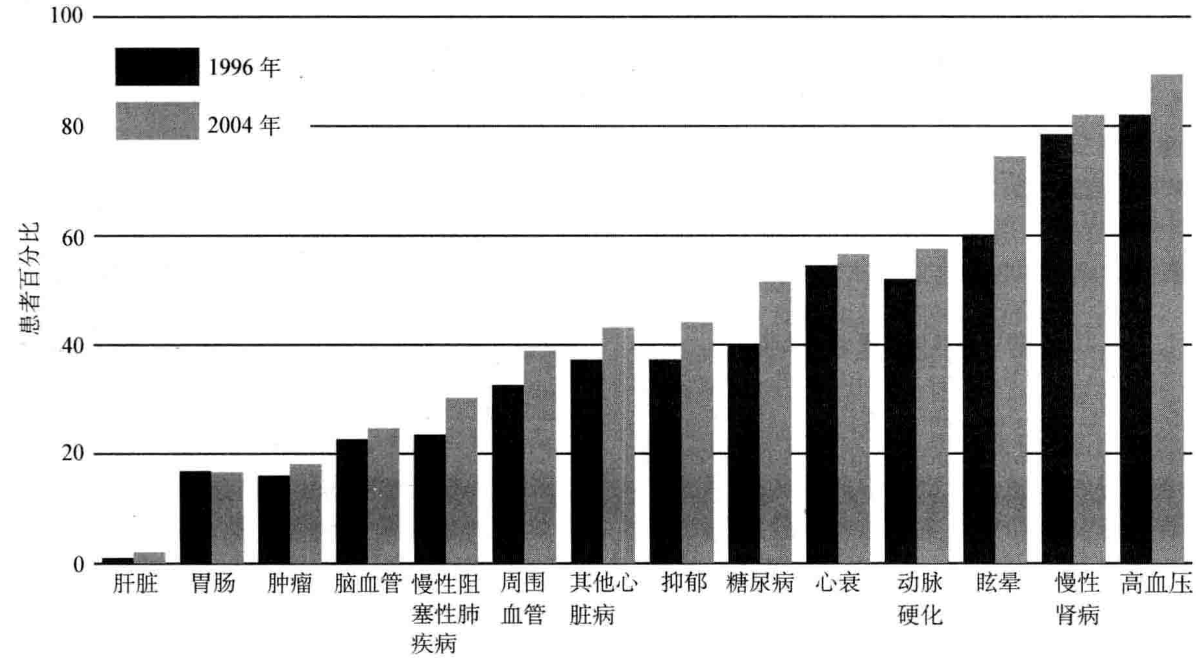



**图 87-3 在进入终末期肾病前 2 年合并症的发展情况。1999 年易感患者在开始血液透析时的平均肾小球滤过率(GFR)**

(2006 Annual DataReport: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2006.)

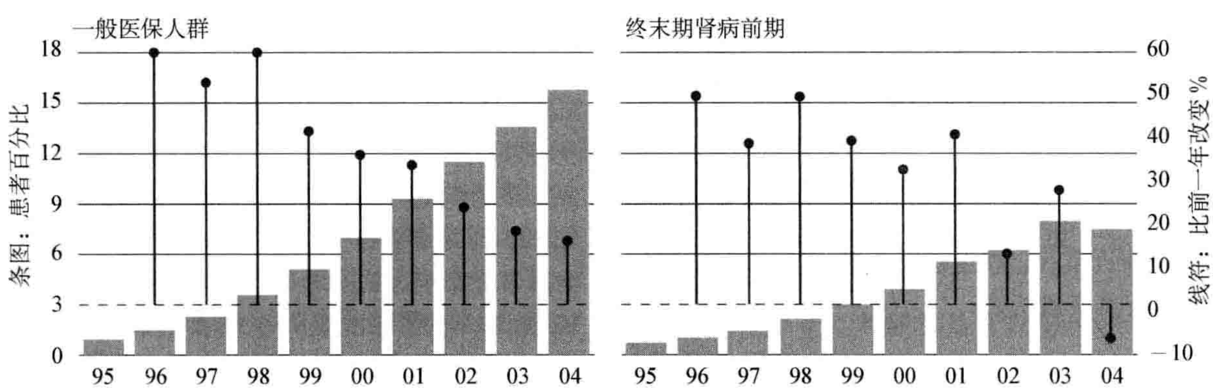



**图 87-4 接受了所有四种糖尿病干预治疗试验的糖尿病患者比率**

一般医保人群：每年诊断糖尿病的患者，在诊断当年 12 月 31 日前年龄≥67 岁，在诊断当年或之前加入了医保。在诊断当年或之前进行眼部检查；在诊断当年进行了血脂、糖化血红蛋白和微量白蛋白的检查。终末期肾病前期：在诊断时年龄≥67 岁的患者，并且在进入终末期肾病前 1 年诊断糖尿病。进入终末期肾病前 2 年进行眼部检查；进入终末期肾病前 1 年进行血脂、糖化血红蛋白和微量白蛋白试验的检查。(2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.)

毒症症状，大约 60%的美国 ESRD 患者在开始透析时都有恶心和呕吐的经历。NKF-K/DOQI 指南(表 87-5)推荐通过监测每周的尿素清除率($K_{rt}/V_{urea}$)来评估肾功能。当 $K_{rt}/V_{urea}$ 降至 2.0 以下[相当于肌酐清除率 9～14ml/(min · 1.73 $m^2$)]时，发生尿毒症厌食症所导致的营养不良的风险会增加，此时应考虑开始肾脏替代治疗。

### (二)肾脏替代治疗的禁忌证

肾脏替代治疗的绝对禁忌证很少。一些学者建议严重的痴呆、转移癌和严重的肝脏疾病慎用肾脏替代治疗。然而，进展性的痴呆容易和严重肾功能异常患者尿毒症介导的精神错乱相混淆，

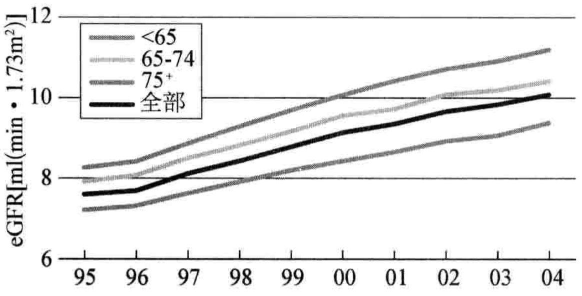



**图 87-5 根据年龄估算肾小球滤过率**

(2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2006.)

此时给予试验性血液透析治疗是合理的。通过透析来消除尿毒症症状需要长达3~4周的时间,应该告诉患者家属的是如果患者的精神症状经过透析治疗没有改善,就不宜继续进行肾脏替代治疗。同样,对转移癌或终末期肝脏疾病的患者进行血液透析治疗也只是让患者和家人朋友度过一段有质量的生活。对于老年人,认知和行为上的禁忌证比医疗上的禁忌证更为重要,因为透析中心是一个公共社区单位,如果存在有不适当的、不安全的或有暴力行为的患者,会严重影响其他患者的治疗。例如,多数肾病专家并不鼓励那些有严重认知障碍的和不能够理解安全透析治疗必要性的患者进行血液透析。

**表 87-4 开始肾脏替代治疗的时间**

| 如下情况需要开始肾脏替代治疗 |
| --- |
| GFR 接近 10ml/(min·1.73m²) |
| 在没有明显的营养不良诱因的情况下,由于营养素摄入得较少使蛋白质能量营养不良发展或持续 |
| 除非有下列情况 |
| 没有水肿的情况下,体重维持稳定或增加 |
| 完全没有尿毒症的临床表现或症状 |
| 血清白蛋白在正常范围维持稳定或有所增加 |

数据来自 The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guideline on Peritoneal Dialysis Adequacy, 1997 and modified using KDOQI Dialysis Adequacy 2006.

**表 87-5 老年患者开始维持性透析治疗的适应证**

| 尿毒症 |
| --- |
| 可逆的急性肾衰竭 |
| 无法解释的痴呆 |
| 无法解释的充血性心力衰竭 |
| 人格改变(例如:易激惹/易怒或抑郁状态) |
| "成年人的发育停滞"(表现为四个综合征:身体功能受损、营养不良、抑郁、认知功能受损;临床主要表现:体重下降、厌食、营养不良、不爱活动) |
| 对健康感觉的改变 |

### (三)健康相关的生活质量

维持健康相关生活质量(HRQOL)在对患有慢性疾病的老年患者的治疗中是非常重要的。过去的研究显示,和社区的老年人相比,正在进行血液透析的老年患者生活质量明显降低。然而,目前的血液透析技术已有明显改进,贫血、甲状旁腺功能亢进等并发症的治疗和透析质量的改进提高了透析患者的生活质量。在 HEMO 研究中,当血液透析患者的 HRQOL 受到影响时,与年轻的血液透析患者相比,>70岁患者的基线 HRQOL 评分更能够反映多方面的生活质量。荷兰一项大型的研究显示,随着时间的进展,>55岁人群的生理方面评分会随年龄增长而下降。和先前的研究结果相符,维持血液透析18个月以上的患者在精神方面基本保持稳定。与一般人群比较,老年人在住院治疗预后、白蛋白下降以及生活质量的评分低于一般人群平均分数的2个标准差,但研究显示这些改变主要是是由合并疾病引起的,而不是因年龄本身的影响。HRQOL 的纵向研究结果显示,在>65岁的老年血液透析患者,即使是对医疗资源的有限利用,对其生活质量的改善也是有差别的。在对 ESRD 患者 HRQOL 的横断面研究中,与老年血液透析和正常老年人 HRQOL 之间的差异相比,年轻的血液透析患者和正常年轻人之间的 HRQOL 差异更大。这些发现提示老年患者和医疗保障人员,所有透析患者的 HRQOL 都应该注重改善。干预措施包括监测 HRQOL、治疗贫血、鼓励患者进行物理治疗和康复治疗、提供姑息治疗原则,其目的在于保护残留肾功能,对于老年血液透析患者,增加透析次数和延长透析时间会更好地维持 HRQOL。

## 五、治　疗

### (一)选择肾脏替代模式

根据老年患者目前的医保水平及未来计划，肾衰竭的治疗方式可有多种选择。最普通的肾脏替代治疗形式是在门诊进行每周 3 次的血液透析、腹膜透析和肾移植。目前家庭治疗以及专门为老年人设计的治疗如以养老院为基础的透析单元越来越多。老年患者也可以选择保守治疗，从而避免透析。患者需要花一些时间和肾病专家及其团队保持联系，这样可以讨论治疗目标以及制定为了达到这些目标所需的肾脏替代治疗方案。

1. *血液透析*　血液透析是通过清除血液中多余的液体和电解质来维持容量的平衡和内环境的稳定。常规的血液透析方案为每周 3 次治疗，每次治疗大约 4h。为了实施血液透析治疗，患者必须建立一个血管通路能使循环中的血液通过透析滤器。建立透析血管通路有三种选择，包括动静脉内瘘、动静脉外瘘及临时的血液透析导管。持久的血液透析通路需要在前臂或腿部手术。动静脉内瘘是在患者本身的动脉与静脉之间建立连接，大约 3 个月后动静内瘘中的静脉发育成熟并且血管壁变厚，可以承受较高的血流率且可以通过穿刺来建立通路。动静脉内瘘可更好地保持通路的长期使用，减少感染和住院治疗次数，延长患者的存活时间。动静脉外瘘是通过一个人工合成的桥梁连接动脉和静脉。动静脉搭桥曾经比动静脉瘘在人群中的应用更广泛，但它主要的限制是通路存活的时间短，并且感染和住院治疗的发生率高。对于那些就诊较晚或有急性肾衰竭的老年患者，通常通过透析导管来进行血液透析。这是一个直径较大的导管放置在大静脉内如上腔静脉。在门诊患者中，这些导管通常通过皮下隧道引出，在透析中心以无菌操作的方式从透析导管中引出血液，但导管使用会有较高的菌血症、导管功能障碍及静脉狭窄的发生率，而且医疗费用较高。

到目前为止，在透析治疗中心进行血液透析仍是美国肾脏替代治疗的主要形式。从 USRDS 得到的数据显示，1999 年 65 岁以上老年人血液透析(首次采用的透析模式)的人数为每 100 万人有 2 336 人，占诱导透析治疗人数的 50%。在>65 岁的患者中，只有 10%的患者采用腹膜透析治疗，5%的患者进行肾脏移植。

多数老年患者对血液透析耐受性好。此外，一些研究表明老年血液透析患者似乎更乐意在透析中心进行治疗，享受这些有时间表的社交机会。多数患者通过血液透析可维持一定的生活质量，在透析中心治疗的缺点包括疼痛、乏力、抑郁、没有自由、饮食限制及给陪护人员带来负担。

2. *腹膜透析*　腹膜透析允许老年患者更多地掌控他们自己的日程安排，使患者自己在肾衰竭的治疗中起更大的作用。腹膜透析是以腹膜作为透析膜，从血液中滤出多余的液体和毒素到腹膜腔，再通过事先放置在腹腔的塑料导管引流到体外。依据透析的处方，日间或夜间在腹膜腔内注入或引流出液体数次。应用腹膜透析的优点包括对饮食的限制较少，可以避免到透析中心治疗的行程，但是也有缺点，如后背疼痛、腹膜炎、高血糖、肥胖及形成疝。腹膜透析已被成功地应用于老年人，但它在功能状态较差的患者中的应用依赖于陪护者是否愿意每日为患者实施治疗。通过对工作人员进行专门培训，腹膜透析也可以在一些长期护理康复设施里安全有效地进行。在这些设施里进行腹膜透析的首选模式是持续循环腹膜透析或者夜间腹膜透析，这样可以减少护理时间，患者有更多的时间参与社会活动以及无干扰地进行强化康复训练。

3. *肾移植*　肾移植是肾衰竭患者治疗的最佳选择，在老年患者中越来越多的人选择肾移植。事实上，老年患者是目前肾移植人数增长最快的群体。在任何年龄段(包括老年人)，即使有许多合并症(如糖尿病)，接受肾移植的患者的生存率都高于透析的患者。除了可以延长预期寿命，无论年轻还是老年患者接受肾移植后生活质量都提高了。不仅是个人可以从肾移植中受益，整个卫生保健系统在医疗费用方面也明显降低，因为接受肾移植的患者的医疗花费明显低于维持性血液透析的患者，其中也包括了 60 岁以上的老年人。和年轻患者相比，老年肾移植受者急性排斥反应发生率较低，并且可以从合适的免疫抑制药治疗中受益，但是老年患者肾移植后感染、心血管事件及恶性肿瘤的发生率较高，药物的不良反应更多。许多接受肾移植的老年患者不仅面临着免疫方面

的风险,同时也面临着基础合并症带来的严重的非免疫风险,这些风险可以增加移植肾功能低下或延迟的发生率和病死率。

由于死者捐赠的肾脏是一种很稀缺的资源,分配原则是使供者的器官得到最大的生命-年受益,根据这一原则产生了一系列策略,包括用预期移植术后存活时间短的肾脏与预期寿命较短的老年患者相匹配。老年人更多的是被提供或者说接受了标准扩展供体(ECD)的肾脏。ECD 肾脏是指来自于 60 岁或 60 岁以上的供体,或者是 50—59 岁并且至少有 2 项如下危险因素的供体:死于脑血管意外、血肌酐在 1.5 mg/dl 以上或者有高血压病史,与 10—39 岁的没有上述 3 种情况的供体相比,这些供体移植物衰竭的风险更高。由于基础合并症的增加和身体的储备功能的降低,老年患者在移植了 ECD 肾脏后发病和死亡的风险可能会增加。最近关于发展肾脏分配系统来使供体的肾脏生命-年受益最大化的讨论也涉及了"老年肾脏供给老年受者"的策略。如果能把年轻人的肾脏分配给年轻的受者,那么总体的移植物存活率将有可能提高,并且对于社会来说将明显节约了费用。然而,评估潜在的年龄分配模式的公平性是非常重要的。在美国,移植中心很少阻碍老年患者寻求肾移植。一些医学专家可能并不愿意鼓励准备肾移植的老年患者去接受那种为了达到最大社会公平的目标而分配给他们的低质量肾脏资源;另外一些人则依据医学效能的论点,巧妙或极力地鼓励老年患者接受 ECD 肾移植,以减少老年患者等待移植的时间。这也部分解释了为什么随着年龄的增长,愿意接受 ECD 肾脏的比例显著增加了。为了确保老年受者的移植肾有良好的结局,欧洲国家器官移植组织老年项目制定了严格的强制性规则限制了供肾的缺血损伤和免疫风险。该项目的初步报道是正面积极的,为老年患者提供肾移植机会,使肾脏资源达到最大化利用提供了一个模式。

和接受死者捐赠的肾脏相比,合并症对移植肾和患者预后的影响程度在接受活体供者捐赠肾脏的受体中明显降低。活体供肾可能会抵消老年受体合并症增加的某些风险,也为老年肾衰竭患者提供了一个接受最佳治疗的重要机会。在分配死者供肾这项稀缺资源上,如果未来越来越多的尸体供肾分配给年轻人而不是老年人,那么活体供肾就会成为老年患者进行成功肾移植唯一可实现的机会。

**(二)限时试验性透析**

当患者、家属或医师无法预测或不能确定透析会对患者的生活质量造成什么样的影响时,就可以采用限时试验性透析。要实施试验性透析,预先设定一个时间段是非常重要的(通常为 4～6 周),并且要通知透析团队的所有成员。这些措施会使患者很容易适时地脱离透析。

**(三)非手术治疗**

很难评估姑息性非手术治疗的频率,但似乎在患者的治疗和决策过程中老年病学专家起了主要的作用。英国的一项研究显示,84%的 CKD 3～5 期的患者并没有就诊于肾病专家。随着年龄的增长,就诊于肾病专家的患者比例急剧下降,年龄在 40－49 岁的患者在肾病专科就诊率高达 68%,而>80 岁的患者肾病专科就诊率仅有 4%。另一项研究显示,有 19%的患者是由于年龄和严重的合并症而被推荐选择姑息性保守治疗,其中 76%的患者在整个治疗过程中都没有进行透析。尽管在某种程度上很难来对患者的存活时间提供一个准确的比较指标,进行姑息治疗的患者与血液透析患者的预期存活时间并没有实质性差异。但是,姑息性治疗的患者发生在医院里的病死率(27%)要显著低于进行血液透析的患者的病死率(67%)。在一项对 80 岁以上的老年人的单中心研究中,老年患者被建议不要进行透析治疗,其中 25%的患者应用了保守的治疗,结果应用保守治疗患者的中位生存期为 8.9 个月,而进行透析的患者中位生存期为 28.9 个月,没有进行透析的患者的死亡原因约 60%为尿毒症或肺水肿。

非手术治疗应该把目标定为维持生活质量,而不是限定在避免透析治疗。老年病专家、肾病专家以及姑息治疗小组除了关注患者体液状态、贫血、电解质和骨代谢等问题外,还应注意相关症状的治疗。在进行透析和接受姑息治疗的患者中,一些症状如疼痛、皮肤干痒、睡眠差及因乏力影响情绪及生活质量等都应该给予治疗。近来一项研究表明,通过应用世界卫生组织(WHO)的镇痛三步阶梯用药法,ESRD 患者的疼痛症状明显改善了。在 70 岁以上的老年非糖尿病患者中

评估了一项为避免透析治疗所采取的营养治疗方案。在这项随机研究中，比较了极低蛋白饮食和常规处理加血液透析治疗两组肾衰竭患者的情况，结果发现，接受饮食干预的患者在晚接受透析10.7个月的情况下，两组间的存活率并无显著差异。这些发现表明营养治疗对于那些选择避免透析治疗的患者可能具有重要的作用。

**(四)终末期肾病透析患者的管理**

1. 贫血　在慢性肾病和肾衰竭患者中，贫血是一个普遍的问题，尽管个体间的差异较大，但血细胞比容的下降大致和肾病的严重程度相关。一般而言，GFR在35ml/min左右就会有贫血表现。当骨髓增生低下时外周血的指标(红细胞)还是正常的，除非同时伴有铁或叶酸的严重缺乏。因此，肾衰竭引起的贫血典型的表现为正细胞正色素性贫血。在慢性肾病中促红细胞生成素的缺乏是肾衰竭贫血的主要原因。由于促红细胞生成素主要是在肾合成的，随着慢性肾病的发生，促红细胞生成素的水平就会下降，从而不能充分地刺激骨髓制造红细胞。分离的人促红细胞生成素以及随后的重组促红细胞生成素在临床上的应用是慢性肾病治疗的重要进展。1989年人工合成的促红细胞生成素面世并可以有效地治疗肾性贫血。最近促红细胞生成素的另外一种重组形式darbepoeitin的面世，明显减少了给药的频率。纠正贫血可以提高患者的生活质量，减少输血的需要，改善认知能力并且减轻左心室肥厚的状态。慢性肾病患者应用促红细胞生成素治疗的不良反应，包括铁缺乏(对红细胞生成的刺激超过了体内铁的储备)、高血压和血管内血栓形成。

由慢性肾衰竭导致贫血的患者应达到的最佳血红蛋白目标仍不太明确。最近的CKD人群数据显示较高的血红蛋白水平对心血管系统会有不利影响。目前的保守目标定在血红蛋白11～12mg/dl。对贫血的适当治疗，除了密切关注促红细胞生成素的剂量和血红蛋白的水平外，还需要对机体缺铁的状况进行定期检查和治疗。由于铁利用的增加，接受促红细胞生成素治疗的患者铁的水平趋于下降。此外，所有患者还需要进行大便隐血的常规筛查和结肠镜的定期检查。由于口服铁制剂的吸收效果较差，缺铁的ESRD患者在透析治疗后期通常需要静脉补充右旋糖酐铁、葡糖酸铁或蔗糖铁溶液等铁制剂。当ESRD患者的转铁蛋白低至100 ng/ml以下或者铁饱和度在20%以下时，提示ESRD患者存在功能性铁缺乏。

2. 心血管疾病　CKD患者数远高于接受了肾脏替代治疗的患者数，这个差异是由于许多CKD患者在需要透析治疗之前就已经死于心血管疾病。即使接受了透析治疗，CKD患者因心血管疾病的病死率仍然比普通人群的风险高10～100倍。CKD患者心血管疾病危险因素增加的病因尚不明确，因为传统的危险因素只能解释CKD危险因素的部分原因，有许多潜在的因素是动脉粥样硬化和肾病共同的危险因素，如年龄、高胆固醇血症、高血压、吸烟和肥胖。除此之外，还有一些肾衰竭特有的因素，如贫血、高同型半胱氨酸血症、高血容量和甲状旁腺功能亢进等。这些因素均可促进心肌病和缺血性心脏病的发生和发展。目前的治疗建议主要是对已知的心血管危险因素采取最佳的处理并早期识别心血管疾病活动的先兆。对心血管疾病的处理应该作为CKD治疗的重要部分。

3. 钙、磷、甲状旁腺功能亢进和骨代谢紊乱　肾衰竭与钙、磷代谢异常及调节体液中矿物质浓度的激素异常相关。肾衰竭中最早的可测到此方面的异常为甲状旁腺激素(PTH)的升高，PTH的升高在GFR到40ml/min时就可发生。继发性甲状旁腺功能亢进是导致肾衰竭患者骨疾病的主要原因。PTH的两个抑制因素为游离钙(钙的活性形式)和1,25-$(OH)_2D_3$，这两项指标对PTH的释放有独立的抑制作用。高磷血症或严重的肾性骨营养不良在老年透析患者和年轻的透析患者之间并无不同，肾衰竭患者中血浆1,25-二羟维生素$D_3$的水平和年龄之间也没有相关性。老年女性透析患者的骨矿物质含量和骨密度明显低于透析周期相匹配的年轻透析患者。病理性骨折、血管的转移性钙化和骨痛在老年透析患者中比在年轻患者中的发生率更高。这些紊乱的总体结果是ESRD患者多种形式的骨疾病(肾性骨营养不良)。此外，骨和矿物质代谢的紊乱和心血管疾病的危险之间有较强的相关性。心脏的影像检查显示广泛的钙化与钙磷水平密切相关。

肾性骨营养不良和继发性甲状旁腺功能亢进

症的治疗在老年患者和年轻患者是相似的。然而，对患者的最佳治疗仍有争议。高磷血症的治疗为低磷饮食和各种不同的磷结合剂。最新的指南建议磷结合剂中的钙含量每日应少于2g。低钙血症的治疗包括口服钙剂、口服或静脉给予骨化三醇或其他维生素D类似物，或使用高钙透析液。难治性的甲状旁腺功能亢进症可以通过甲状旁腺切除以及使用钙敏感受体激动剂(calcimimetic)来治疗。虽然钙、磷应该控制在什么水平仍然有较多的争议，但目前普遍认为达到钙磷水平正常化的目标和改善骨骼健康在CKD治疗中是非常重要的。

4. *代谢性酸中毒* 尽管老年患者因年龄因素处理酸负荷的能力减弱，但肾病相关的酸中毒在老年患者中并不明显。代谢性酸中毒引起的酸血症与支链氨基酸氧化的增加、蛋白降解的增多及白蛋白合成的减少密切相关。由于慢性酸中毒对代谢的不利影响，如加速骨流失和肌肉萎缩，治疗的目标应定在透析前血碳酸氢盐水平至少维持在22mmol/L。如果透析前水平降到22mmol/L以下，那么在进行血液透析时就要增加透析液中的碳酸氢盐的浓度或者口服碳酸氢钠片。

5. *营养不良* 营养对肾衰竭患者维持健康和良好生活质量起着非常重要的作用。目前认为肾衰竭患者可以从营养状态的强化监测中受益。推荐的评估标准包括体重、饮食调查和日记、血清白蛋白及总氮水平。肾科的营养师会为受到液体、钠、钾、磷酸盐限制的患者提供可替代的食品和建议。体重的减轻和无法维持营养状态是开始血液透析的指征，并且为了避免厌食和恶心，应当进行透析治疗充分性的评估。膳食补充剂、维生素和矿物质补充剂如锌或口服维生素$B_6$(50mg/d)可能是有帮助的。在透析过程中给予静脉营养是否能够真正得到益处目前仍不明确。目前还没有对照研究资料，进行该项研究也非常昂贵。对老年透析患者进行的饮食限制应该有所减少。对于那些摄入不足的患者来说不需要饮食限制。

6. *瘙痒症* 瘙痒可以严重影响肾衰竭患者的睡眠和生活质量。老年肾衰竭患者瘙痒的原因包括干燥、尿毒症瘙痒、药物过敏和其他慢性疾病如糖尿病等。瘙痒症在老年透析患者中常见，部分原因可能是因为皮肤的衰老改变。对尿毒症瘙痒可通过增加透析剂量、治疗贫血和铁缺乏状况、维持较低的血磷水平来进行治疗，治疗干燥症或尿毒症造成瘙痒症状以局部对症治疗为主，通过如下方式来保持皮肤滋润：使用润肤剂、减少洗澡频率、洗澡时用温水而不是热水、通过喷雾器或加湿器增加空气湿度。辣椒素霜也可能有效。一个有希望的新药——纳呋拉啡(nalfurafine)已进行研究了两个随机临床试验，它是一个k类阿片受体激动药。研究显示，与安慰剂相比，纳呋拉啡可以使重症尿毒症瘙痒的患者的瘙痒程度和睡眠障碍得到改善。抗组胺药如苯海拉明或羟嗪(安泰乐)也可以使用，但可能引起嗜睡和老年患者认知功能损害。

## 六、其他特殊的内容

### (一)预后和生存率

和年龄相匹配的患者相比，肾衰竭患者在所有年龄组预期寿命都是下降的。接受透析对75岁以上患者死亡风险的影响程度比45岁患者要小些，与非透析患者相比，死亡风险的增加在以上两组分别为3倍和20倍。USRDS最近对老年透析患者的生存率进行了评估。1996－2003年80岁以上透析患者的人数大约翻了一番。总体而言，八九十岁的老年人开始透析后1年生存率为54%。年龄、卧床状态、较多的合并症和死亡风险明显相关(图87-6)。除了生存率，透析对健康相关生活质量(HRQOL)的影响也非常重要。HEMO研究是一项关于透析剂量和透析膜通量的随机临床试验，此研究对患者的基线和每年的HRQOL都进行了评估。前三年度评估的HRQOL数据显示，三年间身体和精神健康状况上并没有实质性的下降。然而，在三年后，全部年龄段对HRQOL不利事件发生率均较高，对于70岁以上的老年人，无论是死亡还是HRQOL不利事件的发生率均高达70%。这些发现提示无法接受肾移植的患者特别是那些功能受限并伴有合并症的患者的预期生命是有限的。尽管寿命是有限的，然而是采用透析治疗还是非手术治疗仍需要患者个人来决定。

### (二)退出透析

停止透析一直是透析患者尤其是老年患者死

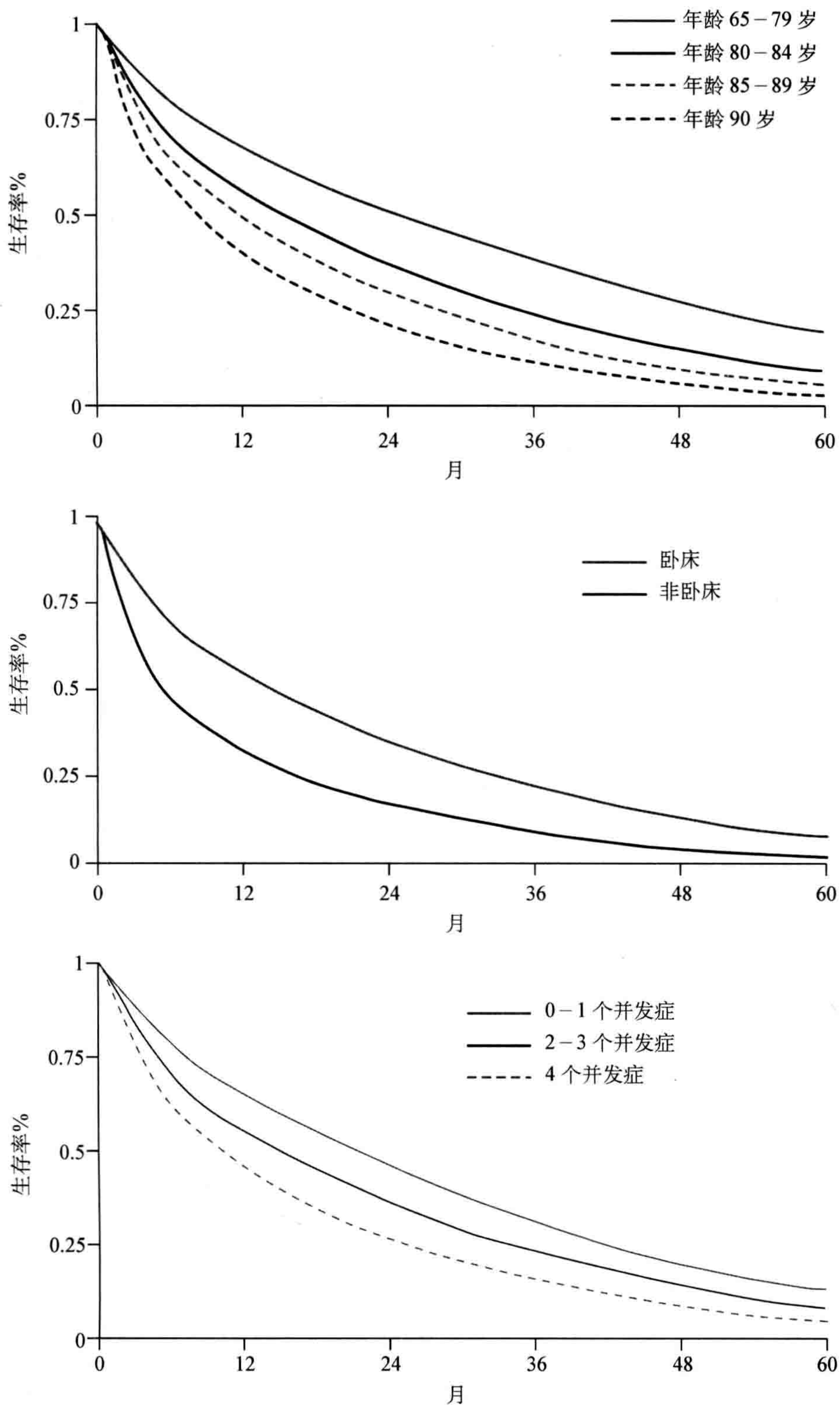



**图 87-6 八九十岁时开始血液透析的生存率，按年龄分组(上)，卧床状态(中)，合并症的数目(下)**

(Kurella M，Covinsky KE，Collins AJ，et al. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. Ann Intern Med. 146：177-183，2007.)

亡的常见原因。每年有多达 1/3 的病人被迫或自愿退出透析治疗。在美国中断透析的相关因素包括白种人、糖尿病、女性、症状和高龄。尽管透析患者有权自行停止治疗,但健康医疗组织应确保患者不是因为某些可以改进的"负担"问题而退出透析的。一项前瞻性研究调查了 131 个终止透析患者(平均年龄 70 岁)的临终前生活质量。评估方法是采用一项"临终质量"的工具来量化死亡的时间(即从中止透析到死亡的时间)、疼痛和痛苦及心理社会的因素。死亡时间通常是在最后一次透析治疗后第 8 天左右。38%的透析患者有"非常好"的死亡,47%有"好"的死亡,只有 15%"坏"的死亡。但是,在生命的最后一天,42%的患者有不同程度的疼痛表现(5%较严重),提示患者一旦做出退出透析的决定后进行临终关怀的重要性。肾衰竭患者的临终生活问题日益受到重视,但处理这些问题仍然存在许多障碍,例如与那些不进行透析的老年患者相比,血液透析的老年患者进入临终关怀机构者要低 5 倍。为了克服给透析患者"善终"的障碍,重要的是进行多方面的努力和使社区临终关怀机构能知晓此问题。

**(三)预先指导**

当讨论 CKD 4 和 5 期患者的预先指导时,应全面考虑治疗的选择、预后和生活质量等方面。开始透析前让患者表达自己的意愿,那么在患者病危时,医生和患者家属就更容易做出决定。在预先指导的过程中有家庭成员和代理人共同参与是非常重要的,同时要有完整的文件记录,以避免在非预期住院时指导内容的变化。如果患者决定不进行透析,应该在病历中有明确的记录。拒绝心肺复苏、人工营养和其他治疗措施的意愿以及他们的卫生保健代理人身份也应该有明确的文件记录。

## 七、总　结

随着人口老龄化,晚期 CKD 和肾衰竭的老年患者的人数将会越来越多。肾衰竭老年患者的肾脏替代治疗目前有许多选择,包括血液透析、腹膜透析、保守治疗和肾移植。社区医生和老年病医师应在高危老年患者中识别晚期 CKD,并且推荐他们到肾病专科治疗。转诊后,老年医疗团队在预先指导和长期治疗的规划中仍然起着关键作用,因为他们可与患者保持长期关系,并能更好地了解患者的目标和价值观。此外,老年医学团队可继续治疗肾衰竭患者的其他健康问题和合并的疾病。老年晚期 CKD 患者在经济和医疗方面虽是一个严重的挑战,但是通过多学科协作的方法来治疗可为这些患者提供良好的远期预后。

## 参 考 文 献


[1] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second Intemational Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8:R204-R212.

[2] Brown WW. Hemodialysis in elderly patients. Int Urol Nephrol. 2000;32:127-135.

[3] Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. Am J Kidney Dis. 2007;49:569-580.

[4] Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US popuiation: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis. 2003;4J :1-12.

[5] Fabrizii V, Winkelmayer WC, Klauser R, et al. Patient and grafi survival in older kidney transplant recipients: does age matter? J Am Soc Nephrol. 2004;15:1052-1060.

[6] Galla JH. Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. The Renal Physicians Association and the American Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol.2000;11:1340-1342.

[7] Germain MJ, Cohen LM, Davison SN. Withholding and withdrawal from dialysis: what we know about how our patients die. Semin Dial. 2007;20:195-199.

[8] Jassal SV, Krahn MD, Naglie G, et al. Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. J

Am Soc Nephrol. 2003;14:187-196.

[9] John R, Webb M, Young A, et al. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. Am J Kidney Dis. 2004;43:825-835.

[10] Johnson DW, Herzig K, Purdie D, et al. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. Transplantation. 2000;69:794-799.

[11] Joly D, Anglicheau D, Alberti C, et al. Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1012-1021.

[12] Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, et al. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. Transplantation.2007 ;83:404-410.

[13] Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, et al. Uremic pruritus. Kidney Int. 2007;72(3):373-377.

[14] Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, et al. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. Ann Intern Med. 2007;146:177-183.

[15] Kutner NG, Brogan D, Hall WD, et al. Functional impairment, depression, and life satisfaction among older hemodialysis patients and age-matched controls: a prospective study. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81:453-459.

[16] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Defmition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67:2089-2100.

[17] Oniscu GC,BrownH, Forsythe JL:Howgreat is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? Nephrol Dial Transplant. 2004;19:945-951.

[18] Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? Am J Transplant. 2004; 4:2067-2074.

[19] Rebollo P,Ortega F, Baltar JM, et al. Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger patients? Nephrol Dial Transplant. 2001; 16:1675-1680.

[20] Schwenger V,Morath C,Hofmann A, et al. Late referral-a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:962-967.

[21] Shapiro R. Kidney allocation and the perception of faimess. Am J Transplant.2007;7:1041-1042.

# 第88章　体液平衡紊乱

原著　Myron Miller
译者　王晓华
审校　刘　胜　程庆砾



随着年龄增长，许多身体调节系统的生理储备功能下降，其中包括维持体液平衡的能力减退。年龄增长、罹患疾病以及联合使用多种药物等因素同时存在，特别容易导致临床上明显的体液平衡紊乱，如水分的潴留或缺失、低钠血症或高钠血症所致的症候群。对某些人群，储水能力受损可能出现夜尿增多、尿失禁等表现。

正常的水电解质平衡调节包括多个自身调节系统间的互相作用，使水、电解质组分维持在一个相对稳定的范围内。在衰老过程中，这些自身调节系统可能会失调。液体平衡的关键调节因素包括：①渴感，通过渴感调节液体的入量。②肾排尿，由血流动力学变化调节。③精氨酸加压素(AVP)或抗利尿激素(ADH)、心房利尿钠肽(ANH)及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响，可控制肾水、电解质的排泄。老年科医师在临床工作中可体会到，水、电解质平衡紊乱在老年人群是普遍存在的，并且特别容易受到疾病、药物或外来因素如缺水或节食的影响。

## 一、正常老化对体液调节系统的影响

### (一)机体组成

年龄因素可能会影响体液平衡。正常老化伴随着体重的下降和脂肪量的增加以及体内总水分的减少。体内总水分大约占年轻男性体重的60%和年轻女性体重的52%，而65岁时则分别减少至54%和46%，主要是细胞内液的降低。因为体内总水分的减少，使老年患者在体液丢失或入量减少时发生脱水和(或)高钠血症的机会大大增加，在入量增加过多时，发生体液超负荷以及低钠血症的危险也明显增多。

### (二)渴感和水分摄入

只有具有正常的渴感、合适的水分来源以及生理上获取和消耗液体的能力，才能够在身体需要时摄入足量的水分。在正常状态下，人体每日水分需求量约30ml/kg体重，当处于高温环境，发热，胃肠道、泌尿系、呼吸系统液体丢失过多时，对液体的需求量将大大增加。每日尿量一般在1.0～2.5L，60岁以上的老年男性尿量还会适当增多。老年人常受经口或肠胃外入液增多的影响，特别是在急救或长期病情不稳定状态以及入量不易控制时。在这种状况下，可能出现容量超负荷和低钠血症。

健康人的液体摄入主要由渴感控制，而渴感又受细胞外液量和血液张力调节。血浆渗透压浓度是影响日常渴感最重要的因素。通常当血浆渗透压上升超过292mOsm/kg时口渴感知被激活。65岁以上的健康人群可出现与年龄相关的渴感功能受损，在同等缺水的情况下，老年人的血浆渗透压可高达296mOsm/kg以上，年轻人的平均血浆渗透压仅轻度增高为290mOsm/kg；老年人口渴的主观感觉明显减退，而且对水的需求也明显下降。对脑血管意外老年患者的研究也证实，即使在有容量不足和高渗等有效刺激下，患者口渴感觉也是明显受损的。阿尔茨海默病的老年患者在缺水时，其血浆渗透压虽超过正常阈值，但也不会产生明显渴感。更多情况下，导致老年人摄水不足的主要问题是因为常见躯体功能的下降(如失明、关节炎、卒中)和活动受限等使老年人难以获得充足饮水。

表 88-1 老化对水钠调节系统的影响

| |
|---|
| 机体组成 |
| 体内含水总量减少 |
| 细胞内液间隙减少 |
| 液体摄入 |
| 渴感下降 |
| 肾功能 |
| 肾重量减少 |
| 肾血流量下降 |
| 肾小球率过率下降 |
| 远端肾小管稀释功能损伤 |
| 肾浓缩功能损伤 |
| 钠平衡紊乱 |
| 肾对抗利尿激素敏感性下降 |
| 激素系统 |
| 抗利尿激素 |
| 基础分泌正常或增高 |
| 对渗透性刺激的敏感性增加 |
| 夜间分泌量减少 |
| 心房利钠激素 |
| 基础分泌增高 |
| 对刺激的敏感性增加 |
| 血浆肾素活性下降 |
| 醛固酮生成减少 |

**(三)正常老化的肾脏改变(见第 85 章)**

1. 结构和功能的改变　年龄的增长与肾解剖学和功能的改变相伴。肾重量逐渐从年轻时的 250～280g 降至 80－90 岁时的 180～200g，长度和体积均相应缩小。从组织结构学上看，随着年龄增长，肾小球数可减少 30%～40%，肾小球透明样变和硬化的比例可增加到 10%～30%。以上变化在 40 岁以后加快，残余肾小球亦会随年龄发生变化，因此，可出现有效滤过面积减少、肾小球系膜细胞增多、上皮细胞减少和肾小球基底膜增厚。

作为正常衰老过程的一部分，肾血管系统的随龄变化可出现微小动脉闭塞和肾小球毛细血管损伤。这些改变主要发生在皮质的肾小球。在近髓质的区域里，肾小球硬化可导致入球小动脉和出球小动脉融合而产生分流，血管中的血液经直小动脉至髓质，以维持老年人肾中的血流。

老年人肾的解剖学改变与肾功能变化平行，虽然其直接的关联性并未被完全确定。正常老化过程中的肾血流减退约每 10 年下降 10%，所以到 90 岁时，肾血流量约为 300ml/min，较 30 岁时降低 50%。肾灌注的减低主要在皮质外层，而对皮质内层及髓质影响较小。

肾小球滤过率(GFR)在 40 岁时仍保持相对稳定，此后以每年 0.8ml/(min・1.73m$^2$)下降。因为老年群体中存在很多个体差异，纵向研究提示并非所有老年人都会出现 GFR 下降。Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率用于评估 GFR。目前推荐的一个更精确的评价 GFR 的方法是简化 MDRD 公式，该公式是基于血清肌酐、年龄、性别和种族等因素计算的。网上可下载 MDRD 公式的计算器(http://www.nkdep.nih.gov/GFR-cal-adult-htm)。约 26%的 70 岁以上人群其估算的 GFR 低于 60ml/(min・1.73m$^2$)。

2. 水的调节能力

(1)肾的水潴留：老年肾也有与年龄相关的尿液稀释和水分排除能力的减弱。产生自由水的能力取决于多个因素，包括将溶质完全运送到稀释区(充分的肾灌注和 GFR)，功能完整的远端稀释场所(髓襻升支和远端小管)和抑制 ADH 以避免水分在集合管的重吸收。年龄相关的 GFR 下降是影响老年肾稀释功能的重要因素。这种年龄相关的稀释功能下降是否依赖于 GFR 变化仍存在争议。

老年肾的稀释功能可通过测定急性水负荷时的尿渗透压和游离水清除率来评定。年轻人(平均年龄 31 岁)的最小尿渗透压为 52mOsm/kg，中年人(平均年龄 60 岁)最小尿渗透压为 74mOsm/kg，而老年人(平均年龄 84 岁)为 92mOsm/kg。游离水清除率在老年组中最低。然而，如果上述情况用游离水清除率/每毫升 GFR 来表达，则各组数值并无差异，提示稀释功能减退是一种年龄依赖性 GFR 减低的结果。在另外一个类似的研究中，给予年龄为 63－80 岁(平均 72 岁)的老年健康受试者和 21－26 岁(平均 22 岁)年轻健康受试者水负荷后，高峰游离水清除率分别为老年组 5.7ml/min 和年轻组 8.4ml/min，当用肌酐清除率校正后，两组并无明显的统计学差异。

其他研究表明，年龄相关的游离水清除率下降与校正后的 GFR 降低相关。游离水清除率/肌

酐比值在老年人群中较健康年轻受试者要明显减低。最大尿液稀释度(尿/血浆渗透压比值)也由年轻人的0.247衰退为老年人的0.418。

除稀释功能受损外,年龄相关的肾血浆流量和GFR下降也可导致液体被动的重吸收,从而增加水负荷和低钠血症发生的概率。这种情况在患有充血性心力衰竭、血容量不足和低蛋白血症的老年患者中非常明显。

利尿药尤其是噻嗪类利尿药,可降低肾的稀释能力。在老年人中,当稀释功能已经随衰老而下降时,这种作用的叠加效应变得尤为明显,因此,当机体排泄水分的能力一旦受损时,发生水中毒的危险就会明显增加。

(2)肾的水损耗:多年前我们就已了解到肾浓缩能力具有年龄相关性。在一项研究中发现,40—101岁健康人群脱水24h后最高可达的尿比重,在40岁时为1.030,到89岁为1.023。23—72岁的住院病人脱水24h后最高可达的尿比重,显示出随年龄增加而递减的趋势。在健康人群中,Baltimore衰老纵向研究表明,年轻受试者脱水12h后可出现明显的尿量减少(1.02±0.10～0.49±0.03ml/min)和尿渗透压轻度升高(969±41～1109±22mOsm/kg)。值得注意的是老年受试者则没有出现尿量(1.05±0.15～1.03±0.13ml/min)和渗透压(852±64～882±49mOsm/kg)的改变。这种年龄相关的尿浓缩能力下降与经过校正的年龄相关GFR下降存在相关性。

年龄在肾小管对抗利尿激素的反应方面的影响可通过测定尿-血浆菊粉浓度比来评估,测定范围为年龄26—86岁无心血管疾病和肾疾病的人群。该比值在年轻人(平均35岁)为118,中年人(平均55岁)为77,老年人(平均73岁)为45。这种肾对抗利尿激素的敏感性随年龄减弱的现象,也许是年龄相关的抗利尿激素分泌增多的结果。动物研究表明,肾长期暴露于抗利尿激素增多的情况会导致肾对这种激素的敏感性减弱。因此,年龄相关的抗利尿激素分泌增多可导致肾AVP受体下调,同时也是老年肾浓缩能力下降的基础。

3. 钠调节能力

(1)肾的钠潴留:有几种情况可导致老年人水钠潴留。上述的年龄相关的肾血流和GFR下降利于保钠。病理情况下的继发性醛固酮增多症如充血性心力衰竭、肝硬化、肾病综合征在老年人中常见。另外,在老年患者中常用的药物如非甾体类抗炎药也可促进钠潴留。

(2)肾的钠损耗:老年人水负荷增加后较年轻人更易出现尿钠排泄增多。良性高血压病人随着年龄增长多伴随钠排泄过量。老年肾对限盐的反应迟缓,在限制钠摄入量为10mEq/d时,尿钠排泄量减少50%所需要的时间在年轻人为17.6h,在老年人则长达30.9h。这些数据表明老年肾更易出现钠的流失,其机制是多因素的,可能与年龄对ANH、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及肾小管功能的影响有关。

**(四)抗利尿激素系统的正常增龄变化(表88-2)**

1. 脑垂体系统　下丘脑合成AVP的大细胞神经元不会出现年龄相关的退行性改变。没有证据表明在正常老年人脑的其他部分有细胞破坏或功能失调以及树突细胞脱失等。此外,老年人视上核(SON)和室旁核(PVN)神经分泌物质与年轻人相比并无量的不同。

**表88-2　抗利尿激素的年龄效应[1]**

| |
|---|
| 脑垂体系统的形态结构 |
| 视上核细胞数/AVP含量正常或增高 |
| 视旁核细胞数/AVP含量正常或增高 |
| 视交叉细胞数/AVP含量减少 |
| 下视丘外核细胞数/AVP含量正常 |
| 下丘脑抗利尿激素含量 |
| 正常或增高 |
| 脑脊液抗利尿激素浓度 |
| 正常 |
| 血中抗利尿激素浓度 |
| 正常或基础增高 |
| 在渗透性或药物刺激后增加 |
| 对容量/压力刺激敏感性下降 |
| 夜间分泌量减少 |
| 肾对抗利尿激素的敏感性 |
| 下降 |

(1)与年轻人相比

事实上,形态学的证据表明随着老化,细胞核反倒更加活跃。观察人类10—93岁的下丘脑垂

体神经系统，年龄超过60岁者SON和PVN呈逐渐递增改变，表明老化时AVP产物增加。同样的改变也出现在AVP神经元核内。维持大细胞神经元内AVP正常或增加的因素是随年龄增长，AVP的轴突转运及其相关神经垂体激素运载蛋白减少25%，表明下丘脑AVP神经元的神经分泌活性并未降低，而是维持常量或随增龄而升高。

2. 基础血浆抗利尿激素水平　有关正常老化过程中血AVP基础浓度水平存在争议。在年轻的正常个体中，抗利尿激素分泌具有昼夜节律性，AVP分泌高峰出现在晚上。这种节律与觉醒-睡眠周期紧密相关。这种睡眠相关性的高峰在大部分老年人中消失。AVP水平降低及缺乏昼夜节律可以在某种程度上解释某些老年人出现的夜尿增多的现象。

健康的老年人的基础血浆AVP值明显低于年轻人。随着AVP浓度的下降，血浆渗透压升高，提示老年人的缺水状况与不完全尿崩症相似。

另有一些研究指出，基础血浆AVP水平在青年、中年、老年健康个体的立位和卧位等情况下均无明显差异，而且各组间血浆渗透压也无差异。

与上述相反，有报道示老年人基础抗利尿激素水平较年轻人高。20－80岁的健康受试者血浆AVP随增龄逐渐上升，而这一变化在60岁以后尤为明显。血浆AVP基础水平与血清渗透压在年轻人中具有相关性，但在老年人中却没有。

老年人血浆AVP水平与性别的关系也存在争议。有报道称老年男性血浆AVP水平是女性的2倍，但其他研究并不能证明性别对基础血浆AVP的影响。

随着年龄升高的基础血浆AVP不能归因于年龄相关的抗利尿激素代谢的变化。老年人和青年人在抗利尿激素的半衰期、分部容积或清除率等方面均无明显差异。因此，老年人基础抗利尿激素水平增加的证据最有可能反映中枢神经系统对抗利尿激素释放的年龄相关的变化。

3. 抗利尿激素的刺激　AVP分泌的改变通常是适应血液黏滞度、血容量和血压的变化，也受到诸如恶心、疼痛、情绪紧张、药物、吸烟、低血糖等的影响。近几年越来越多的证据表明，正常老化通过影响这些刺激的作用和相互作用来制约AVP的释放。

抗利尿激素释放的主要生理学刺激——血浆渗透压，由下丘脑渗透压感受器调控。可以通过比较AVP的敏感度评估老年人渗透压感受器的敏感性：分别为健康老年人（54－92岁）及年轻个体（21－49岁）输注高张生理盐水，结果两组均有血浆渗透压及血浆AVP升高，但在老年人中激素水平是年轻人的近2倍。如此，给予任何渗透性刺激，老年人都会有较多的AVP释放，说明衰老可导致压力感受器超敏。

脱水刺激抗利尿激素释放也支持抗利尿激素的释放与年龄相关这一观点。分别使健康年轻人（20－31岁）、老年人（67－75岁）脱水24h，结果老年人血清AVP浓度较年轻人更高。

已有下丘脑-垂体轴对容量/压力刺激敏感性方面的研究。整晚禁水后，在快速直立的情况下，老年人（62－80岁）的脉压和血压反应与预期相符，但仅8/15的老年人会有血浆抗利尿激素的增多。与之相反，所有年轻人（19－31岁）则均有此变化。这一研究和其他研究结果均证明年龄相关性的容量/压力损害介导了抗利尿激素的释放。

曾有研究评估年轻（21－49岁）及年老（54－92岁）受试者静脉输注乙醇对AVP分泌的抑制作用。年轻人在乙醇输注过程中表现为对AVP分泌的持续性抑制，而在老年人中则出现了矛盾反应：表现为初始时抑制，继而突然分泌，后反弹至基线的2倍。在老年人中，乙醇不仅对抑制AVP释放的作用较弱，而且还可诱导血容量减低导致高渗刺激而完全失去其抑制作用。

甲氧氯普胺（胃复安）可通过胆碱能机制刺激抗利尿激素分泌。分别给老年（65－80岁）和年轻人（16－35岁）静脉注射甲氧氯普胺，发现老年组出现明显较高的血浆AVP浓度而血浆渗透压、血压或心率变化较小。除了甲氧氯普胺，吸烟及胰岛素诱导的低血糖对AVP的影响也在男性受试者（22－81岁）中进行了研究。吸烟及甲氧氯普胺对AVP的影响在老年组都明显高出年轻组，而胰岛素低血糖对AVP的影响则在各受试组均无差别。

兴奋性研究表明，老年人对AVP渗透刺激的反应会因高反应性渗透压感受器而增强，对直立姿势的反应可因压力感受功能受损而减弱。从压力感受器到渗透压感受器的传入通常处于受抑

状态，这种反射环缺损可导致缓冲能力减弱而增强 ADH 的兴奋释放。当肾功能改变并伴随老化，这些改变即可通过对排水能力的损害而增加老年人患低钠血症的风险。

**(五)心房利钠激素分泌、调节和功能的年龄相关性改变**

心房利钠激素(ANH)在心房合成、储存和分泌。ANH 对肾的作用是显著的利尿和排钠；其对血管的作用是舒张血管使正常人和高血压患者血压降低。作为钠排泄的一种重要调节物质，ANH 可能是介导随龄排钠功能改变的一个重要因素。

在年轻正常男性与老年男性的一组对比研究中，老年组的 ANH 是基础水平的 5 倍，输注盐水刺激可使 ANH 明显升高。与年轻人(21－28 岁)比较，在水浸(头部露在水面外)刺激下，基线水平就较年轻人高 2 倍的健康老年人(62－73 岁)ANH 的水平仍有大幅度的升高。在对健康男女(22－64 岁)循环 ANH 水平的年龄因素的研究中，采用自行车测力器进行控制性运动，使心率达到最大预期心率的 80％以便生理性刺激 ANH 释放，结果表明年龄＞50 岁的受试者的基础 ANH 水平以及运动刺激后 ANH 释放的水平均比 50 岁以下者高。因此，随着年龄的增长，ANH 基础水平以及在生理性和药物刺激下 ANH 的分泌水平均可增加，这可能与年龄相关的心肌顺应性下降有关。

ANH 的肾效应在老年人中可能被夸大了。与年轻人(平均 26 岁)相比，在快速注射 ANH 后，尿钠排泄度在老年人(平均 52.3 岁)组明显增加，但血压在注射前后并未见明显改变。

ANH 可与肾素-血管紧张素-醛固酮系统相互作用。ANH 升高可抑制肾脏肾素的分泌、血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平，提示 ANH 可间接抑制醛固酮分泌。在正常人中，缓慢输注 ANH 使其在生理水平上微小的增加便可抑制血管紧张素Ⅱ诱导的醛固酮分泌，表明 ANH 对醛固酮释放有直接抑制作用。因此，ANH 可通过抑制醛固酮释放和直接尿钠排泄作用促进肾钠的损耗。

ANH 可能是年龄相关性肾钠损耗的一种重要介质。这种作用可能是基础 ANH 水平增加、ANH 对刺激反应的增强、肾对 ANH 反应的敏感性增加以及 ANH 对肾上腺保钠激素刺激的反应增强而带来的结果。

**(六)肾素-血管紧张素-醛固酮系统**

大量证据表明正常老化过程对肾素-血管紧张素-醛固酮系统有影响。正常摄钠饮食的健康老年人(62－70 岁)卧位测得的血浆肾素活性和醛固酮浓度较年轻人(20－30 岁)低。在站立姿势和钠耗竭的情况下，各年龄组循环肾素和醛固酮水平都显著增加，但老年组的平均值相对偏低。这种老年人血浆肾素活性减低并非血浆肾素底物减少的结果，而可能是非活性肾素转化为活性肾素减少的结果。血浆肾素活性的减低也可能与 ANH 量的增加对肾素分泌的抑制效应相关。随年龄减低的醛固酮浓度是年龄相关的血浆肾素活性减少的直接结果，而非肾上腺的影响，因为在老年人中输注促肾上腺皮质激素后，醛固酮和皮质醇并未有明显变化。年龄相关的醛固酮减少有可能是老年人肾钠排泄增加的易感因素。

肾小管本身的改变可能也是钠丢失的因素。钠的重吸收功能受损、肾小管对醛固酮反应性下降均已有过阐述。然而，后续的研究未能找到年龄对肾小管醛固酮敏感性影响的证据。

年龄相关肾素-血管紧张素-醛固酮系统的衰退可能与钾调节改变有关。低肾素血症、醛固酮减少症在很多老年人中存在，特别是老年糖尿病患者。盐皮质激素治疗后出现的高钾血症可能是慢性肾病和老年激素改变的共同结果。血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)发生高钾血症的风险在老年人中尤为高，这也可能是由于药物和老化的生理改变相互作用的结果。

## 二、体液调节紊乱

**(一)低钠血症**

尽管正常人摄入钠、水的波动会很大，但血清钠能仍维持在 136～144mEq/L 的范围内。低钠血症即血清钠低于 135mEq/L。当体内水过量而细胞外液的钠相对较少，即可导致细胞外钠含量较少(钠耗竭)或细胞外水分增多(稀释性低钠血症)。在老年人中稀释性低钠血症较常见，多为不适当抗利尿激素分泌综合征(SIADH)引起的。

水-钠的关系变化可存在于循环血容量减少、

正常血容量、循环血容量过多情况下。循环血容量减少时的低钠血症常见于胃肠道、尿液和汗液中钠丢失增加。正常血容量时出现低钠血症是 SIADH 的特点。高血容量低钠血症在水肿状况时如充血性心力衰竭、肝硬化腹水和肾病综合征多见。

1. *稀释性低钠血症与钠耗竭性低钠血症* 确定患者的低钠血症是稀释性的、耗竭性的还是混合因素的关键点均可从病史及体格检查或常规的实验室检查中找到(表 88-3)。稀释性低钠血症和 SIADH 的特点是低血钠和血清渗透压浓度下降而临床上血容量正常、无水肿,尿钠浓度>20mEq/L,没有其他低钠血症疾病表现如甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能不全、充血性心力衰竭、肝硬化或肾病。

表 88-3 稀释性低钠血症与钠耗竭性低钠血症的临床特点

| 特 点 | 耗 竭 | 稀 释 |
|---|---|---|
| 病史 | 低钠饮食 | 液体摄入量增加(口服、静脉滴注) |
| | 失钠 | 药物 |
| | 呕吐 | 疾病 |
| | 腹泻 | 中枢神经系统 |
| | 鼻胃管吸出 | 肺部 |
| | | 恶性肿瘤 |
| | 应用利尿药 | |
| | 疾病 | |
| | 肾 | |
| | 肾上腺 | |
| 体格检查 | 黏膜干燥 | 水肿 |
| | 皮肤水肿减轻 | 中枢系统、肺部疾病、肿瘤表现 |
| | 低血压、心动过速、体位性改变 | |
| 实验室检查 | 血细胞比容、肌酐、尿素氮升高 | 肌酐、尿素氮、尿酸、白蛋白正常或偏低 |
| | 尿钠<20mEq/L | 尿钠>20mEq/L |

根据 Miller M. Hyponatremia:age-related risk factors and therapy decisions. Geriatrics. 1998,53:32.

耗竭性低钠血症一般源于长期钠摄入不足和(或)胃肠道、尿液中钠的排除增加。细胞外液量减少可在体检和实验室检查中发现血容量不足的表现。

2. *流行病学* 低钠血症在老年人中常见。在健康个体中可出现年龄相关性血钠水平下降,平均血钠在 141±4mEq/L 的年轻受试者每 10 年血钠约下降 1mEq/L。长期居家生活或没有急性病的 65 岁以上个体约有 7% 血钠水平≤137mEq/L;在内科门诊就诊的老年患者中约 11%伴有低钠血症;在住院病人中,低钠血症的发生率和患病率分别为 1%和 3%~4%;而在重症监护室患者中低钠血症的患病率高达 30%。一项对医院中连续进行血清电解质检查的 5000 例患者的资料分析显示,平均年龄为 54 岁患者的平均血钠为 134±6mEq/L,分布曲线呈不对称性,偏向于低钠血症端。许多种因急性发病而住院的病人低钠血症的患病率很高,且随着年龄增长患病风险也明显增加。

长期居住于养老机构中的老年人特别易患低钠血症。一项对居住在慢性病医院、平均年龄为 72 岁老年患者的研究发现,22.5%患者有反复血钠下降(<135mEq/L);而在一个收容急症老年住院的病房中,约有 11.3%患者血钠≤130mEq/L;一项在养老院里的调查显示,18%的 60 岁以上老年人血钠<136mEq/L,对这一人群的纵向观察 12 个月发现,53%的老年人发生过一次或多次低钠血症。患有中枢神经系统和脊髓疾病的人群是低钠血症高危人群,水负荷试验表明其中大多数低钠血症患者符合 SIADH。

3. *危险因素*(*表* 88-4) 一项调查发现 78%的养老院居住者患有低钠血症,导致低钠血症发

**表 88-4 老年人低钠血症的危险因素**

| |
|---|
| 正常老化的生理学改变 |
| 肾潴钠能力下降 |
| 肾小管功能改变 |
| 心房利钠激素分泌增加 |
| 肾素-血管紧张素-醛固酮系统分泌减少 |
| 肾排水能力下降 |
| 肾血流量和肾小球滤过率下降 |
| 远端肾小管稀释功能下降 |
| 肾对水被动重吸收作用增强 |
| 抗利尿激素分泌增加 |
| SIADH 伴随疾病(表 88-5) |
| 诱发失钠或 SIADH 的药物(表 88-6) |
| 水摄入量增加 |
| 口服液体 |
| 静脉低渗液体 |
| 钠摄入减少 |
| 低钠饮食 |
| 鼻饲 |
| 失钠加重 |
| 肾脏病 |
| 胃肠道 |
| 呕吐 |
| 腹泻 |
| 胃液引流 |
| 脑性耗盐 |
| 老年人原发性 SIADH |
| 年龄>80 岁 |
| 非裔美国人之外的其他族裔 |

SIADH. 抗利尿激素分泌异常综合征

根据 Miller M. Hyponatremia: age-related risk factors and therapy decisions. Geriatrics, 1998, 53: 32

生或恶化的主要的危险因素为摄入低渗溶液，不论是喝水增加还是静脉输注 0.45%生理盐水或 5%葡萄糖水。长时间的低钠摄入伴随年龄相关的肾保钠能力下降，可能出现耗竭性低钠血症。很多主要或完全依赖胃管营养支持的患者可发生间断或持续性的低钠血症，其潜在原是因为低钠的管饲饮食，当增加饮食中钠的摄入后该低钠血症往往得到改善。

高龄本身就是低钠血症的危险因素。SIADH 通常发生于老年个体中，一般而言，在没有明显诱因低钠血症的 80 岁者以上老年人中，提示为原发性 SIADH，可能表明临床上生理性的随龄产生的水平衡调节的异常。种族也可能是一种因素，因为非裔美国人发生低钠血症的风险远低于白人或西班牙裔人。

低钠血症往往是严重基础疾病预后不良和死亡率增高的标志。充血性心力衰竭患者存在低钠血症是死亡的独立危险因素。肝硬化患者中低钠血症常见，预示预后不良。尚不清楚低钠血症是否是这些患者的直接死亡原因，但及时诊断和有效治疗对于改善患者症状十分重要。

4. 抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)

(1)疾病：老年人中很多常见的疾病均可导致 SIADH 发生(表 88-5)。几乎所有中枢神经系统疾病均可导致下丘脑系统有关 AVP 分泌调节、激素合成增加的分泌异常，从而增加水潴留和低钠血症风险。中枢神经系统疾病包括血管损伤(血栓形成、栓塞、出血)，硬膜下血肿损伤，血管

**表 88-5 老年人与低钠血症的相关疾病**

| |
|---|
| 中枢神经系统疾病 |
| 血管疾病(血栓形成、栓塞、出血、血管炎) |
| 创伤(硬膜下血肿、颅内出血) |
| 肿瘤 |
| 传染病(脑膜炎、脑炎、脑脓肿) |
| 异位分泌 AVP 的恶性肿瘤 |
| 肺癌(小细胞肺癌) |
| 胰腺癌 |
| 咽喉癌 |
| 胸腺瘤 |
| 淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、霍奇金病 |
| 肺部疾病 |
| 肺炎 |
| 结核 |
| 肺脓肿 |
| 支气管扩张 |
| 内分泌疾病 |
| 甲状腺功能减退 |
| 糖尿病伴高血糖症 |
| 肾上腺皮质功能不全 |
| 其他 |
| 艾滋病 |
| 老年人原发性抗利尿激素分泌异常综合征 |

根据 Miller M. Hyponatremia: age-related risk factors and therapy decisions. Geriatrics, 1998, 53: 32

炎,肿瘤和感染。恶性肿瘤可在无明确刺激因素的情况下通过癌组织合成、储存和释放AVP而引发SIADH。老年人中与SIADH相关的最常见恶性肿瘤是小细胞肺癌,68%的小细胞肺癌患者有水排泄障碍和血AVP浓度升高,其他恶性肿瘤包括胰腺癌、胸腺瘤、咽癌、淋巴瘤和霍奇金病。病变的肺组织可能会产生AVP产物,因此炎症性肺部疾病,包括支气管扩张、肺炎、肺脓肿和肺结核等病变可引发SIADH。

(2)药物:老年人服用的很多药物可以通过直接作用于肾或改变AVP在脑垂体系统的释放来影响水平衡(表88-6)。特别是有些药物还可增加SIADH的风险。

表88-6　药物诱发的水钠调节变化

| |
|---|
| 钠潴留 |
| 　非甾体类抗炎药 |
| 失钠 |
| 　噻嗪类和襻利尿药 |
| 稀释功能损伤 |
| 　噻嗪类利尿药 |
| 浓缩功能损伤 |
| 　锂 |
| 　去甲基金霉素 |
| 　排钾利尿药 |
| 抗利尿激素分泌异常综合征 |
| 　中枢神经系统 |
| 　　三环类抗抑郁药 |
| 　　SSRI和SNRI抗抑郁药 |
| 　　吩噻嗪类抗精神病药 |
| 　　氨甲酰氮䓬类抗惊厥药 |
| 　ACEI类药物 |
| 　抗肿瘤药 |
| 　　长春新碱 |
| 　　长春碱 |
| 　　环磷酰胺 |
| 　氯磺丙脲 |
| 　贝特类降脂药 |
| 　麻醉药 |

根据Miller M. Hyponatremia:age-related risk factors and therapy decisions. Geriatrics,1998,53:32

伴有SIADH特性的低钠血症是几种老的抗精神病类药物的公认的不良反应,这些药物有羟哌氟丙嗪、甲哌硫丙硫蒽、吩噻嗪和抗抑郁药。有证据表明选择性的5-羟色胺重吸收抑制药(SSRIs)类抗抑郁药也可诱导SIADH,有报道称其发生率为每年每治疗千人中有3.5~6.3人发病。虽然氟西汀是SSRIs中最常导致低钠血症的,但其他SSRIs,包括帕罗西丁、舍曲林、氟甲沙明、西酞普兰、依他普仑也与低钠血症有关。SSRIs诱导的低钠血症的最高危人群为65岁以上患者,典型的表现是在开始用药后2周内发生低钠血症。最近,有证据表明SSRIs/去甲肾上腺素重吸收抑制药(SNRIs)结合物,如文拉法辛、度洛西汀也有可能产生SIADH型低钠血症。

老年人应用ACEI常引起低钠血症的发生。在很多病例中,当血钠水平低至101 mEq/L时具有明显的临床表现,症状可为意识混乱直至昏迷。最早报道当ACEI与噻嗪类利尿药联用时出现低钠血症的可能性最大,目前认为单用ACEI即可促成低钠血症。ACEI导致的低钠血症是具有SIADH特征的稀释性低钠血症,其可能原因是血清肾素活性增强,继而引发脑血管紧张素水平升高,依次兴奋下丘脑AVP释放及使渴感增强。停用ACEI可使低钠血症迅速缓解。

襻利尿药和噻嗪类利尿药都可造成低钠血症。襻利尿药对老年人有较强的尿钠排泄作用。利尿药诱导的钠水丢失被低渗液取代,最终导致耗竭性合并稀释性低钠血症。噻嗪类利尿药诱导的失钠常伴随全身性失钾而使细胞内溶质含量减少和细胞容积减少。这种情况可激活下丘脑途径,AVP释放增加、水潴留和SIADH。噻嗪类诱导的低钠血症的类型存在于几乎所有老年人中,纠正钾缺乏后可以得到逆转。

其他可引起老年人低钠血症的药物有磺酰脲类药物氯磺丙脲,抗惊厥药氨甲酰氮䓬,抗肿瘤药物长春新碱、长春碱、环磷酰胺。镇痛药特别是麻醉药可能与老年术后病人发生低钠血症有重要关系。

(3)脑性盐丢失:脑组织过度释放利钠因子使肾脏排钠增多可导致脑性盐消耗(CSW)。CSW和SIADH都表现为血清低渗和尿钠排出增多的综合征。CSW患者会因显著的尿钠排出增多和继发的渗透利尿性而导致血管内有效血容量减

低。相反的，SIADH 患者常常是容量正常或有轻度的细胞外液容量增高。CSW 可通过临床表现和实验室检查进行诊断，即有细胞外液容量减少的表现，包括直立性低血压、心动过速、血细胞比容升高、血清尿素氮和肌酐升高等。

5. *临床表现*　轻度的慢性低钠血症可以没有症状。但是最近的一个病例对照研究表明，老年人出现轻度慢性低钠血症后，即便没有症状仍可产生严重后果。该研究调查了 122 例因低钠血症（血钠 115～132 mEq/L）而收住急诊室的患者（平均 72 岁），其中 21.3%有跌倒的情况，而对照组仅有 5.3%且与血清钠水平无关。这些低钠血症病人还有步态和注意力的改变，表明其可能与跌倒发生率较高有关。这些数据说明对无症状性低钠血症及时诊断和早期治疗对预后非常重要。

临床上低钠血症的严重程度取决于低钠的程度及血钠下降的速度。血清钠浓度和症状并不完全相关。血清钠＜125 mEq/L 可出现嗜睡、疲乏、食欲缺乏、恶心及肌痉挛。随着低钠血症恶化，中枢神经系统（CNS）症状更为明显，程度可从意识错乱、昏迷到癫痫发作。血清钠＜110 mEq/L 并有严重症状的患者会有死亡风险，这些病人一般有潜在的恶病质疾病。

6. *治疗*（*表* 88-7）　对于低钠血症的治疗主要取决于有无症状、严重程度、起病缓急和急性发病的速度。由于钠排泄过多引起的低钠血症往往伴有细胞外液的减少，治疗主要通过静脉补充 0.9%盐水纠正容量不足。对轻度的耗竭性低钠血症的患者，如以肠内营养为主，则可通过肠内补充盐溶液或口服氯化钠片来纠正。

**表 88-7　稀释性低钠血症的治疗**

| 表现 | 治疗方式 | 潜在的不利结果 |
|---|---|---|
| 急性 | 静脉滴注 3%盐水 300～500ml，4～6h 改为 100ml/h 直到血钠升至 125mEq/L，增长率为每小时 0.5～1mEq/L（24h 内最多增长 12mEq/L）<br>静脉滴注呋塞米 1mg/kg 体重 | 脑桥中央髓鞘溶解，充血性心力衰竭<br>低钾血症，低镁血症 |
| 慢性 | 纠正潜在的病因<br>液体量限制在 800～1000ml/24h<br>去甲基金霉素 600～1200mg/24h | 口渴、脱水<br>光敏、氮质血症、肝病或充血性心力衰竭患者可出现中毒性肾损害 |

经许可改编 Miller M.Hyponatremia：Age-related risk factors and therapy decisions.Geriatrics，1998，53：32

对于无症状的低钠血症患者，可以通过适当限制液体入量，判断并纠正其潜在病因进行保守治疗。血钠＞125mEq/L 的轻症患者，限制每 24 小时液体入量在 800～1000ml。对于急性起病的有症状的稀释性低钠血症患者，需迅速的干预，最好转入重症监护病房治疗，可静脉输注 3%盐水，使血清钠每小时升高 0.5～1.0 mEq/L。目标是在第一个 24 小时内血钠升高不超过 12 mEq/L 的范围内最大程度的升高血清钠，但血钠水平不宜超过 125 mEq/L，以避免脑桥中央髓鞘溶解。有时，患者会因为血清钠水平极低而出现体液超负荷或肺水肿，或有昏迷或癫痫发作症状，则可能需要静脉使用呋塞米（每千克体重 1mg），同时输注 3%盐水。此时，需注意利尿引起钾和镁的丢失。

对于稳定的无症状或轻症的慢性低钠血症的治疗策略，主要是限制液体摄入和临时使用去甲基金霉素。甲基金霉素每天 600～1200mg 的剂量可阻断 AVP 对于远端肾小管和集合小管的作用，表现为轻度的肾性尿崩症，使尿量增加而相应升高血钠。在患者顺应性低、药物反应迟缓以及甲基金霉素引起肝肾毒性的情况下，应避免进行长期限液和使用甲基金霉素的治疗方法。

7. *促排水药在治疗低钠血症时的作用*　AVP 受体拮抗药，是一类被称作"促排水药"的新药，它可促进水排泄而不影响电解质，在治疗急性和慢性低钠血症方面可能是一种更可靠的方法。AVP 通过增加肾集合管上皮细胞的通透性来促进水的重吸收。AVP 的这种作用和其他生物效

应是通过不同受体($V_{1A}$、$V_{1B}$和$V_2$)对激素的相互作用来介导的。由于肾集合管细胞上$V_2$受体与AVP结合促进了肾脏对水的重吸收。AVP和这些受体的交互作用在细胞膜顶部水通道嵌入时启动了一系列反应,在血管平滑肌细胞、干细胞和血小板上AVP和$V_{1A}$受体发生交互作用可调节血管收缩、糖原分解以及血小板聚集。促肾上腺皮质激素可通过主要位于脑垂体前部的$V_{1B}$受体进行调节。

AVP过度或不恰当的分泌并作用于$V_2$受体可引起水潴留并导致稀释性低钠血症,因此阻断AVP和$V_2$受体的作用对治疗低钠血症具有合理性。几十年前已经开始对AVP受体拮抗药进行研究,在一些动物上发现某些AVP类似物肽片段具有阻断水重吸收的功能。20世纪90年代初最重要的进步则是可与AVP结合并具有$V_1$和(或)$V_2$受体拮抗药类似功能的非肽类分子的进展,随后非肽类AVP受体拮抗药产生了,如托伐普坦、利希普坦、沙替伐坦及考尼伐坦等,这些药物具有很长的半衰期并且无激动剂活性。

现在,考尼伐坦是此类药物中唯一一种通过FDA认证的,限制在住院病人中以静脉输注形式使用的治疗低钠血症的药物。考尼伐坦既阻断$V_2$受体对AVP调节肾脏排水的作用,也阻断$V_{1A}$受体的介导全身血管收缩作用。其他的促进肾脏排水的药物目前在正常受试者和低钠血症患者中进行临床研究。口服托伐普坦、利希普坦和沙替伐坦能够通过与肾小管上的$V_2$受体结合从而有效阻断AVP的活性。在临床试验中证明,对于抗利尿激素分泌异常综合征患者和充血性心力衰竭导致的低钠血症患者,这三种药物可迅速促进排水作用,同时在长期治疗中也可保持改善血钠作用长达12个月以上(表88-8)。

与目前的治疗相比,AVP受体拮抗药可能对治疗急性和慢性等容性和高容性低钠血症具有更直接的作用。对AVP受体拮抗药的初步试验显示,这些药物有效且在临时和长期给药时均能很好地耐受。后续研究需进一步明确AVP受体拮抗药在治疗老年人急、慢性低钠血症时的作用。这些药物对慢性或无症状低钠血症患者纠正血钠的能力将有助于判断这一常见的电解质紊乱的临床意义。

**表88-8 促进水排泄的药物**

| 药 物 | 给药途径 | 低钠血症的研究对象 |
|---|---|---|
| 考尼伐坦 | 静脉滴注 | 抗利尿激素分泌异常综合征 |
| 利希普坦 | 口服 | 肝硬化腹水,充血性心力衰竭,抗利尿激素分泌异常综合征 |
| 萨塔伐普坦 | 口服 | 抗利尿激素分泌异常综合征 |
| 托伐普坦 | 口服 | 肝硬化腹水,充血性心力衰竭,抗利尿激素分泌异常综合征 |

**(二)高钠血症和脱水**

高钠血症的定义为血清钠≥148mEq/L,其常发生于患者体液流失多于钠的流失并且水分补充不足的情况,这种情况下高钠血症常伴有脱水。当体液丢失伴有钠的丢失,会出现不伴高钠血症的脱水。少数情况下,高钠血症可由过多的补钠而补水不够引起,这种情况常伴随等容或高容量状态。

1. *流行病学* 在对15 187例60岁以上住院病人的研究中,高钠血症的发生率为1%,其平均血钠浓度为154mEq/L。同样,在对长期护理机构中老年患者的研究显示,高钠血症的发生率为1%,但在12个月的观察周期中增至18%。而在264例居住在养老院中因急性疾病需住院治疗的老年人中,34%出现显著的高钠血症且血清钠浓度>150mEq/L。

2. *危险因素* 随着年龄增长的肾和激素的变化是与高钠血症风险增加相关的生理因素(表88-9)。常见的病理因素包括:发热疾病引起的隐性失水,呼吸急促导致肺失水增多,呕吐和腹泻、糖尿病控制不佳引起的渗透性利尿以及襻利尿药的使用。在血清钠浓度>148mEq/L的老年患者中,高钠血症的发生率和死亡率很高,并且其往往是严重的基础疾病的后果。

表 88-9　老年人高钠血症的危险因素

| 失水增加 |
|---|
| 　肾 |
| 　　年龄相关性浓缩能力受损 |
| 　　抗利尿激素功能抵抗 |
| 　　　年龄相关的 |
| 　　　后天获得性的（药物，低钾血症，高钙血症） |
| 　　渗透性利尿（糖尿，利尿药所致尿钠增多） |
| 　　肾小管疾病 |
| 　胃肠道 |
| 　　呕吐 |
| 　　腹泻 |
| 　皮肤（出汗蒸发） |
| 　肺部（呼吸急促） |
| 水摄取量减少 |
| 　口渴感受器受损 |
| 　认知功能受损（痴呆） |
| 　无法获得饮水 |

前面描述的脑性盐耗竭（CSW）可导致显著的血容量丢失和低渗性脱水。其典型的临床表现与血容量不足有关，包括直立性低血压，心动过速以及血红蛋白、血细胞比容、肌酐和尿素氮的增高。

3. 临床表现　中度的高钠血症和脱水可能没有特殊症状，常包括虚弱和嗜睡。严重的高钠血症，往往血清钠＞152mEq/L，可伴有反应迟钝、麻木、昏迷及癫痫发作。临床体征主要包括血容量丢失及脱水导致的体重减轻、皮肤弹性差、黏膜干涩、心动过速以及直立性低血压。此外，由于血清钠浓度的增高，实验室检查可见血液浓缩，伴血细胞比容、血肌酐、尿素氮以及血清渗透压的增高。由于年龄相关的肾浓缩能力减弱，尿渗透压可能增加不明显。

4. 治疗　治疗高钠血症需要纠正体液丢失，一般需要 11L 或占全部体液的 30% 的液体量。如果是完全由单纯的体液丢失引起的高钠血症，体液的丢失量可由以下公式进行计算：

$$\text{目前的体液总量(L)}=\frac{140\text{mEq/L}\times\text{基础体重}\times 0.45}{\text{现有钠浓度(mEq/L)}}$$

其中 0.45 表示水占体重的近似比例。从 0.45×体重得出的正常体液总量扣除目前的体液总量后可得到近似的体液丢失量。

中度的体液丢失（1～2L）可通过口服补液来纠正，而更明显的容量不足则需要静脉输液治疗，最好从补充 0.9%的盐水开始，控制补液速度，充分缓解直立性低血压、心动过速，在第 1 个 24h 内补充 50%的丢失量并使血清钠降低不超过每小时 2mEq/L，过快纠正可能会导致脑水肿甚至脑损害和死亡。此后的目标是在 48～72h 内使用 0.45%的盐水以纠正剩余的体液丢失和高钠血症。

对于不伴高钠血症的脱水的治疗，主要是通过静脉补充 0.9%的盐水来纠正血容量不足。临床观察疗效的指标为直立性低血压和心动过速的缓解，以及血清肌酐和尿素氮的下降。

**(三)夜尿增多**

在正常的年轻人中，抗利尿激素的分泌遵循昼夜模式，睡眠时其达到最高值。这会使得夜间尿液量（40～60ml/h）低于白天（60～80ml/h），夜尿量约占 24h 尿量的 25%或更少。而在许多老年人中，夜间抗利尿激素的分泌减少，使得昼夜排尿节律颠倒，从而使夜尿量多于日间尿量。这种肾功能的变化导致多尿症样改变——即夜间多尿。符合以下标准之一即可认为存在夜间多尿：8h 夜间睡眠的尿量≥24h 尿量的 33%；夜间排尿≥0.9ml/min；下午 7 点到上午 7 点的尿量≥24h 尿量的 50%（表 88-10）。夜间多尿在老年多尿症患者中很常见。在养老院居住者中患病率可高达 50%，特别是伴有阿尔茨海默病的患者。夜间多尿也常见于中枢自主功能不全（Shy-Drager 综合征/多系统萎缩）或脊髓损伤的患者。

表 88-10　夜尿增多

| 定义 |
|---|
| 　8h 睡眠间尿量≥24h 尿量的 33% |
| 　夜尿排出率＞0.9ml/min |
| 　晚 7 点至早 7 点尿量≥24h 总量的 50% |
| 原因 |
| 　正常衰老 |
| 　多系统萎缩 |
| 　阿尔茨海默病 |
| 　脊髓损伤 |

老年人常常存在膀胱容量减少以及逼尿肌功能不全，不论男女发病率均随着年龄增长而增加。在老年人中，夜间大量尿液产生加上膀胱功能的下降可能是其夜尿频繁的常见原因。

1. *评价* 夜尿症的患者可通过排尿记录来评估夜间多尿的表现，即在72h周期内记录每次小便的时间和尿量。此外，在睡眠的8h期间的尿量可通过尿液收集来判断，并且与24h尿量做比较。两种方法得到的结果达到前面所述的标准均可诊断夜尿增多。

2. *治疗* 抗利尿激素的类似物脱氨基-8-右旋-精氨酸加压素(DDAVP)可能对夜间多尿和夜间尿失禁均有治疗作用。DDAVP既可经鼻吸入也可口服，剂量分别是每晚5～20μg和200～400mg。由于DDAVP可持续作用12～24h，所以必须监测血钠，避免发生稀释性低钠血症。对经鼻或口服DDAVP治疗老年人夜尿症的荟萃分析表明，治疗过程中经常发生低钠血症，合并的发生率可达7.6%。根据作者经验，老年患者口服DDAVP的低钠血症发生率可达20%。患者开始使用DDAVP治疗时需监测血钠3～7d，以后需定期监测。

**(四)阿尔茨海默病患者的水平衡**

阿尔茨海默病患者水调节紊乱的危险率增高(表88-11)。与具有正常认知功能的老年人相比，阿尔茨海默病患者抗利尿激素分泌水平较低，并且出现夜间激素分泌不足。脱水时，阿尔茨海默病患者血浆抗利尿激素的升高明显不如同龄的正常人。同样的，使用甲氧氯普胺或毒扁豆碱刺激可出现明显的抗利尿激素应答迟缓。这些改变可导致该病患者夜尿增多。阿尔茨海默病患者的认知缺损所致的夜尿增多在临床上可表现为尿失禁。

临床上，阿尔茨海默病患者由于水的保存能力下降且口渴感往往缺失，使其发生脱水的风险大大增加。在对阿尔茨海默病患者的研究中，夜间限水使血浆渗透压增高，大量水分丢失，虽然有渴感刺激但自主摄水仍明显减少。简易精神状态评分与水摄取功能下降之间呈直接相关关系。

**表88-11 阿尔茨海默病与水调节紊乱**

| |
|---|
| 水调节变化 |
| 　渴感受损 |
| 　抗利尿激素分泌减少 |
| 　　基础 |
| 　　对刺激的反应 |
| 　　昼夜模式 |
| 临床结果 |
| 　脱水风险增高 |
| 　高渗透性(血钠及渗透压增高) |
| 　尿流量率昼夜颠倒 |
| 　夜尿增多、尿失禁 |

## 三、总　结

伴随着正常老化，各种与水钠平衡有关的调控系统发生变化，而这些改变会使老年人对抗疾病、药物、生理学应激的能力减退，同时增加临床上水钠平衡紊乱的发生率，使机体功能状态下降，病死率增加。了解内环境稳定能力的降低可帮助医生预知疾病和药物对老年人容量和电解质平衡的影响，能够更合理地对其进行干预和治疗。

新近发明的AVP拮抗药可使慢性低钠血症患者的血钠得以纠正，也使得低钠血症对许多方面功能的影响逐渐明确，特别是低钠血症可以使已具有潜在认知障碍的患者认知功能恶化。长期使用AVP拮抗药是否能够改善高容性低钠血症如充血性心力衰竭、肝硬化腹水患者的生活质量并降低死亡率，仍旧是未来研究的方向。

## 参考文献


[1] Anderson RJ, Chung H, Kluge R, et al. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med. 1985;102:164.

[2] Asplund R, Aberg H. Diumal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. J Intern Med. 1991;299:131.

[3] Bauer JH. Age-related changes in the renin-aldoste-

rone system: physiological effects and clinical implications. Drugs Ageing. 1993;3:238.

[4] Espiner EA, Richard AM, Yandle TG, et al. Natriuretic hormones. Endocrinol Metab Clinics North Am. 1995;24:481.

[5] Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW, et al. The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man. The impact of aging. J Gerontol. 1978;33:39.

[6] Johnson AG, Crawford GA, Kelly D, et al. Arginine vasopressin and osmolality in the elderly. J Am Geriatr Soc. 1994;42:399.

[7] Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW, et al. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985;33:278.

[8] Miller M. Noctumal polyuria in older people: Pathophysiology and clinical implications. J Am Geriatr Soc. 2000;48:1321.

[9] Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulaton: mechanisms, clinical consequences, and management. J Am Geriatr Soc. 2006;54:345.

[10] Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, et al. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. J Am Geriatr Soc. 1996;44:404.

[11] Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ, et al. Hyponatremia in a nursing home population. J Am Geriatr Soc. 1995;43:1410.

[12] Miller M, Gold GC, Friedlander DA, et al. Physiological changes of aging affecting salt and water balance. Rev Clin Gerontol. 1991;1:215.

[13] Ouslander J, Schnelle J, Simmons S, et al. The dark side of incontinence: Nighttime incontinence in nursing home residents. J Am Geriatr Soc. 1993;41:371.

[14] Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A, et al. Hypematremia in hospitalized patients. Ann Intem Med. 1996;124:197.

[15] Palm C, Pistrosch F, Herbrig K, et al. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. Am J Med. 2006;119 (Suppl 7A): S87.

[16] Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JGG, et al. Reduced thirst afier water deprivation in healthy elderly men. N Engl J Med. 1984;311:753.

[17] Raman A, Schoelier DA, Subar AF, et al. Water tumover in 458 American adults 40-79 yr of age. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286:F394.

[18] Renneboog B, Musch W, Vandermergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med. 2006;119:71;el.

[19] Rowe JW, Andres RA, Tobin JD, et al. The effect of age on creatinine clearance in man: a cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol. 1976;311:155.

[20] Snyder NA, Feigel DW, Arieff AI, et al. Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. Ann Intern Med. 1987;107:309.

[21] Tsunoda K, Abe K, Goto T, et al. Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects: simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma. J Clin Endocrinol Metab.1986;62:384.

[22] Verbalis JG. Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy. Semin Nephrol. 1998;18:3.

[23] Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, et al. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. Br J Clin Pharmacol. 1999;47:211.

# 第 89 章　老龄化对胃肠功能的影响

原著　Karen E. Hall
译者　严　祥　段　玲



随着年龄的增长，胃肠道功能受到显著的影响，如吞咽功能、上段食管运动、结肠运动功能、胃肠道免疫功能及药物在胃肠道中的代谢（图 89-1）。同时，在很多方面胃肠道的功能亦具有相当大的储备能力，如胃肠道的内分泌功能等，对于老龄化的影响有一定的保护作用。尽管如此，在老年病人中，由于慢性疾病、环境或不良生活方式（药物、饮酒和吸烟）的双重影响，胃肠道功能还是受到了一定损害。即使胃黏膜保护作用或食管酸廓清率只有轻微下降，在某种药物的副作用或并存某些疾病的情况下，这种轻微的下降也会变得非常显著。某些年龄相关胃肠道功能改变，如便秘被病人和医务人员视为功能失调而忽视。目前，老龄化对胃肠功能影响研究的重要领域包括：吞咽功能紊乱、食管反流、运动障碍、胃肠道免疫的病理生理学研究及胃肠道肿瘤的细胞学机制研究。动物学研究虽然样本与人类不同，但也为衰老的细胞生理学提供了进一步认识的手段。

## 一、对吞咽功能的影响

随年龄的增长，老年人蛀牙和掉牙的可能性增加，影响着食物咀嚼的效率和完全性。约有 25％的老年病人因口腔干燥症影响咀嚼和吞咽功能。同时，多达 50％的老年人自诉口腔干燥。口腔干燥症常见的原因是由药物的副作用引起，亦有少数病人因特殊疾病影响唾液腺分泌引起，如干燥综合征。随着正常的衰老，唾液的产生也会有轻度的下降。

食物在口腔中嚼碎后，通过吞咽动作将食团从口腔推入咽和食管。近端食管由骨骼肌构成，由吞咽中枢发出神经纤维支配，而食管中、下段由平滑肌构成，由壁内的肠神经系统与外部的迷走神经共同支配。

口咽部的吞咽功能紊乱最常见为继发于卒中、痴呆的认知和（或）知觉功能障碍，或者影响脑干和运动神经元功能的慢性神经变性疾病，如帕金森病、重症肌无力、肌萎缩侧索硬化症。然而衰老本身引起的机体某些改变也会使老年人易患吞咽困难。X 线透视检查显示多达 60％的老年患者食团从口腔到咽的过程存在异常，但却无吞咽困难。在口咽部的衰老过程中还会出现其他一些食管的神经肌肉解剖学改变，如脊柱关节疾病引起的环咽肌切迹。然而，这种情况虽然在老年人的正常吞咽过程中出现，但它的病理生理学意义仍不清楚。随着年龄的增长，上段食管括约肌的压力逐渐降低，并且与吞咽后延迟松弛有关。较之年轻人，老年人误吸的危险性因喉口关闭延迟与食物清除率降低而增加。然而，这种明显的误吸在临床上却很少见到，除非合并有神经系统变性疾病（如帕金森病）或一些药物引起的神经肌肉功能障碍。图 89-2 显示了年龄因素如何与其他多种危险因素相互作用导致吞咽困难，也说明了衰老在胃肠道功能紊乱中的作用。

## 二、对食管运动的影响

老龄所致的食管解剖学变化并不明显。食管体部平滑肌的厚度和蠕动幅度并未因其而受到影响。尽管食管的肌层神经元的数量随着年龄的增长而减少，但其功能目前尚不明确。已有研究报道随着年龄增长，食管下端括约肌（LES）舒张受损并且收缩减少，最近的研究显示并发的其他疾病构成了衰老的 LES 静息压改变的原因。

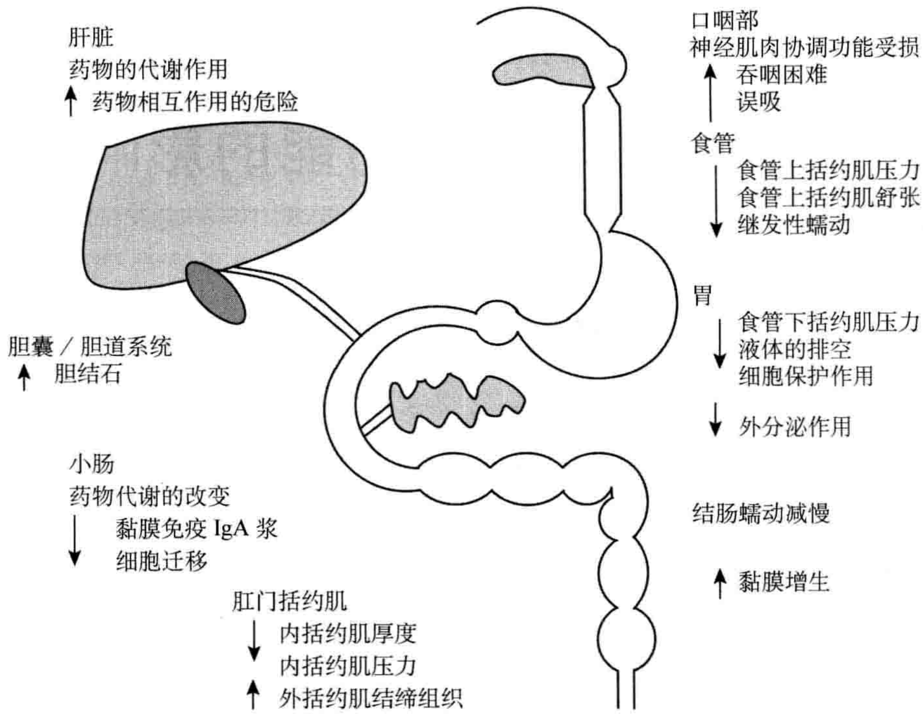



**图 89-1　衰老对胃肠道的影响**

上图简要地概述了衰老对消化道各器官的影响。向上的箭头表示增加，向下的箭头表示下降（引自 Hall and Wiley. Age-associated changes in gastrointestinal function. In：Hazzard et al. ，eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology，5th ed. New York，New York：McGraw-Hill；2003 [chapter 63]．）

据报道，在 50－79 岁的老年人群中，将近 35％的人自诉有吞咽困难、反胃、胸痛和胃灼热等症状。然而，症状与病理生理学的改变缺乏一致性，因为仅有 20％～30％患者的食管有异常改变。故对于老年患者来讲，应特别关注引起其症状的真正病因，如吞咽困难症状很可能由恶性肿瘤导致。慢性食管疾病得不到合理治疗，往往引起老年人多种并发症，如误吸、营养不良和形成 Barrett's 食管。故应综合考虑引起症状的真正病因，并对其危险性进行分级。

"老年性食管"一词被用来描述年龄相关的食管功能改变，其包括食管的收缩力下降、食管体部多相蠕动波、食管下端括约肌不完全性舒张和食管扩张。食管蠕动波传播速度加快及自发收缩加强是老年人最常见的食管运动障碍。较之衰老本身，糖尿病、神经功能障碍与药物副作用是老年人的食管运动异常的更多见原因。

胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease，GERD）相关的症状是老年患者最常见的主诉（见第 91 章）。反流诱导的食管损伤的危险因素包括：食管清除率下降，胃排空延迟，胃内压增加，食管下端括约肌压力下降、食管下端括约肌不适当松弛，食管裂孔疝形成，胃酸分泌增加。老年患者食管内酸含量增多，反流发作持续时间延长。这可能与食管反流物清除的主要机制——食管继发性蠕动减缓相关。而胃排空时间及食管下端括约肌舒张频率与衰老无明显相关。某些并发的疾病及药物的不良反应为老年胃食管反流病的重要发病因素。

## 三、对胃的影响

老年人胃内液体清除率下降，并可因服用抗胆碱类药物而进一步恶化。通过在胃中置入气囊，利用恒压器测试患者的主观胀满程度，发现随着年龄的增长，老年人对胃膨胀的主观感知下降。排空延迟使胃与有害物质的接触时间延长，如非

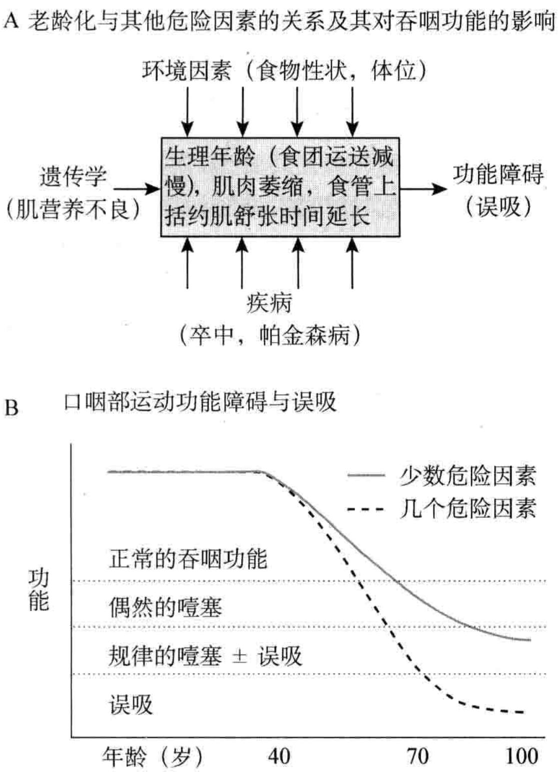



图 89-2

（A）衰老是可以叠加其他危险因素例如遗传因素、环境因素及某些疾病的基础状态。这些因素导致器各官功能障碍并最终导致疾病的发生。吞咽困难就是一个多种因素共同作用引起的症状。它可能由于神经系统退行性病变、药物所致的年龄相关性口咽部运动障碍

（B）这幅曲线图表示了不同年龄下各种危险因素是如何影响吞咽功能的。三条水平的实线显示了临床上显著的吞咽困难的三个阈值（轻度、中度、重度）。在那些几乎没有吞咽困难危险因素的人群中，胃肠道的生理衰老在 40 岁左右时只会引起非常轻微的吞咽功能的改变（蓝色实线）。多种危险因素同时存在时，例如神经系统病变等，可能会导致吞咽困难的早发，甚至造成中-重度吞咽障碍（虚线）

甾体抗炎药（NSAIDs），这会引起严重后果，因为胃黏膜防御机制中存在显著的年龄相关因素。非甾体类抗炎药物会使老年人的胃黏膜损伤及发生溃疡并发症的概率增加。而老年人胃黏膜损伤的危险性并不是因胃内过多的分泌物引起，因为绝大部分健康的老年人胃内胃酸和胃蛋白酶分泌是下降的。少部分老年人存在萎缩性胃炎致相关的胃酸分泌不足。动物实验亦表明随着年龄的增长胃酸分泌轻度下降。人类的胃泌素有随年龄增长而增加的趋势，这可能是对胃自身抗体及幽门螺杆菌定植增加导致的胃酸分泌减少的代偿性改变。老年人幽门螺杆菌感染率的增加似乎不能引起十二指肠溃疡发病率的增加，但与恶性贫血与胃淋巴瘤的发病有关。

在服用 NSAIDs 的老年人中，胃黏膜容易受损可能是由于胃黏膜细胞分泌的保护因子如前列腺素减少有关。随着人或动物年龄的增长，特别是幽门螺杆菌感染者，其胃内碳酸氢钠的含量和黏液分泌量明显下降，黏液层逐渐变薄。老龄化还与基础状态及损伤后大鼠胃腺体颈部的干细胞增殖减低有关。在老龄化的动物模型中，一些肠内生长因子如转化生长因子-α（TGF-α）、表皮生长因子（EGF）等在体内的表达与活性降低。然而，体外研究发现在衰老大鼠的胃及结肠黏膜中，被膜结合 TGF-α 活化的表皮生长因子受体（EGFR）增加，这说明其活性下降可能并非由受体本身失活所引起。

胃黏膜血流量在维持胃黏膜完整性中具有重要的作用。在大鼠实（试）验中，衰老与胃黏膜血流量下降引起的胃黏膜酸损伤后的修复能力减弱有关。在一些老龄化大鼠模型中，胃溃疡愈合时间延长与黏膜下感觉神经功能障碍有关。

胃分泌的内因子对于维生素 $B_{12}$ 在小肠的吸收是必需的。老年人内因子的不足常由其萎缩性胃炎引起，与老龄化本身无明显关联。

## 四、对小肠功能的影响

由于小肠黏膜面积大，有利于分泌和吸收，拥有巨大的功能储备能力。6 周龄后的大鼠小肠黏膜表面积无明显改变。老龄化是否对小肠内的双糖酶和氨基肽酶的活力有所影响尚不清楚，因为其活性升高和降低在年轻及年老的大鼠中均有报道。在隐窝至绒毛间迁移的小肠绒毛上皮细胞刷状缘酶类的成熟与表达延迟可能是其潜在的原因。然而，在 60 岁以上的老年人中，小肠对乳糖、甘露糖和脂类的吸收并未受到影响。在老龄化大鼠中，小肠对于维生素 D 的吸收与敏感性受到严重的影响。与之相类似，人类的研究显示，在老年人中，对于维生素 D、叶酸、维生素 $B_{12}$、钙、铜、

锌、脂肪酸及胆固醇的吸收同样也有下降。据此，美国农业部推荐 70 岁以上的老年人应该增加钙、维生素 D 与维生素 $B_{12}$ 的摄入量。当前老年人饮食中存在铁过度补充现象。因为老年人肝脏铁超负荷的危险性增加但对于肝脏铁超负荷(特别是那些血色素沉积病单合子个体)，在氧化应激的模型中也存在铁离子超负荷现象。老年人和绝经后妇女不需要额外补充铁，除非是伴有血液丢失或骨髓损伤的。

没有证据显示不合并其他疾病或手术切除小肠的老年人存在对绝大部分大分子营养物质的吸收障碍。有限的数据显示，相对于年轻的大鼠，老年大鼠对生豆和熟豆吸收都受到了影响。而对于酪蛋白、脱脂奶粉和灭菌豆粉吸收无明显变化。这可能成为老年人的一种长寿饮食。蛋白转换研究指出，蛋白质的快速摄入如乳清蛋白，会增加老年人净蛋白的获取，然而这种效应会因食物中加入脂肪和糖类而消失。但这是否能说明蛋白质吸收真的受到影响，或脂肪与糖类对小肠运动是否有影响，尚不明确。

在老年人中，正如将大量糖类直接灌入小肠引起的增高的饱和效应一样，老龄化可能改变了其内脏对于化学物质及激素的敏感性。因为其黏膜的再生能力实际上是增强的，在所有的小肠段隐窝细胞的增生率亦高于年轻对照组。这说明老年化动物小肠细胞量的增加可能是大量隐窝细胞处于细胞分裂期的结果。

除了一些神经元亚型(P 物质、VIP、生长抑素、一氧化氮)外，衰老对小肠运动功能的影响还是比较小的。在猫的研究中，也没有发现衰老对于小肠放射性标记的脂类物质的运输有明显影响。在人类研究中，通过呼吸氢来测量小肠运输时间，发现在老年男性中有所下降，而对于老年妇女无影响。将 SD 大鼠的热量摄入限制在正常值的 70%，可以使低于 30 月龄的大鼠肠肌层神经元的丢失减少，并对其他老龄化的改变具有有益的作用。

## 五、对结肠功能的影响

老龄化对于大肠功能的多种影响包括黏膜细胞在生长、分化、代谢及免疫上的变化，在老年人中，往往引起多种临床表现，包括结肠癌、憩室病和排便习惯改变导致的便秘或腹泻(见第 92 章和第 93 章)。虽然便秘是老年人常见的主诉，但衰老相关的结肠运动功能的改变却难以证实。一些研究指出，随着年龄的增长结肠的运输速度减慢，这种影响在老年妇女尤其突出，而同时，也有一些研究发现老年人与年轻人结肠运输能力无明显差别。在老年人结肠功能研究中要注意那些服用慢性泻药的受试者，因为酚酞的慢性使用导致肠内神经元的功能丧失。而对于其他泻药如番泻叶，在长达 5 个月的动物实验中并未引起肠神经解剖学的变化。

现有报道指出，与肠容受性舒张有关的物质，如含有氧化亚氮的肠肌层神经元的减少与衰老相关。残留的肠肌层神经元在功能上或许亦受到了损害，老龄化大鼠结肠由于钙离子内流下降，兴奋性神经递质乙酰胆碱释放减少。通过应用旁路钙通道的钙离子载体，可以将老龄化结肠神经元对神经递质的释放恢复到年轻水平。因年龄引起的钙信号的损害在周围感觉神经元及肌肉中也得到了验证。

在老龄化人群中，结肠憩室病是一种常见的结肠异常，可以诱发憩室炎。在 50 岁左右的美国人中，约有 1/3 患有结肠憩室病，到 80 岁时达到 2/3。但其大多无临床症状，只有 10%～20% 可能出现如憩室炎或出血等并发症。憩室病常出现在衰老的结肠，易引起憩室炎。憩室病同样也可见于健康个体，这提示老龄化对结肠神经肌肉解剖学或功能确实存在影响。为了适应排便，肠壁肌层拉伸强度的降低与腹内压的增加参与了憩室病的发生与发展。衰老引起肠壁胶原含量增加，由此引起肠壁拉伸强度降低或许是肠壁疝形成的诱因。其他观察结果包括肠运输速度减慢与肠阶段性收缩频率的增加，导致肠水分吸收增加，排泄物干结。纤维素摄入的减少同样也是大便干结和排便困难的原因。动物及人类研究均表明在食物中增加纤维素的摄入可降低结肠内压力。

老年患者也可能出现一类与腹泻型肠易激综合征类似的，排便紧迫感与频率增加的现象。发作时或许伴有细菌或病毒感染引起的急性腹泻。然而，大多数患者却因这种痛苦的排便紧迫感严重影响了其正常的生活方式。因害怕大便失禁，他们许多人不敢出门旅行和参加社交活动。而这

种症状往往由多重病因引起，如药物的副作用引起小肠及结肠运动加快。衰老会导致直肠顺应性的降低，使得老年患者出现排便紧迫感。

大便失禁对于普通人群来讲并不常见(2.2%)，但其在老年人群中发病率却很高(10%)，特别是对于疗养院与住院的老年患者来讲。大便失禁的原因包括粪便嵌塞后的粪便溢出、肛门内括约肌闭锁不全、直肠或肛周感觉减退、创伤引起的骨盆结构与肛门直肠的神经功能损伤、放疗或外科手术造成的医源性损害。对于年轻患者，大便失禁和粪便嵌塞大多因一系列骨盆结构和神经肌肉疾病引起。而老年患者，由于运动减少与抗胆碱药物的使用，显著增加了大便失禁与粪便嵌塞的危险性。在妇女中，肛门功能的下降与年龄相关，健康老年妇女肛门内括约肌变薄，导致肛管的静息压与最大收缩压降低。尽管有时候能够看到肛门外括约肌增厚，亦不能对其起到修复作用。对于健康老年男性，老龄化对直肠内括约肌功能影响较小。其他引起老年人大便失禁的病理因素有神经功能障碍，可引起老年患者在有便意时却无法表达(痴呆)，或无法去排便(重症肌无力或卒中)。

## 六、结肠肿瘤的形成

在老年人中，结肠癌是一常见的疾病，大多数结肠癌是偶发的并且与结肠息肉有关。在老龄化大鼠研究中，结肠组织中滤泡细胞生成率显著增高，这是否表明正常的衰老使得结肠易出现恶性转化？衰老的结肠对于生长因子和致癌物的致癌效应更敏感。甲基氧化偶氮甲醇——结肠致癌物氧化偶氮甲烷的活性代谢产物，在衰老的大鼠中能够更多地引起鸟氨酸脱羧酶与酪氨酸激酶活化。转化生长因子-α(TGF-α)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)对于包括结肠在内的许多胃肠道组织有效的有丝分裂同样具有此效应。TGF-α受体的表达和亲和力的改变或者受体后效应是否参与这一过程，目前还不得而知。

## 七、对肝脏和胆道的影响

常规肝功能实验提示老龄化对肝功能无明显影响，如血清中的氨基转移酶、碱性磷酸酶、胆红素等无明显变化。然而，动态的肝功能实验显示伴随年龄的增长肝功能有所下降。在健康受试者中，肝脏体积、血流量和灌流量在30—100岁之间下降30%～40%，并且氨基比林的去甲基化、乳糖和咖啡因的清除率与肝脏体积的减小和血流量的降低水平相一致。年轻和老龄化的SD大鼠离体肝脏灌流研究提示，老龄化导致胆汁酸依赖和非依赖的胆汁及胆盐的肝细胞吸收与胆汁酸的分泌均下降约50%，细胞连接的通透性与跨细胞转移能力在老龄化大鼠中也有所降低。在基于包括肝脏次全切除术后和肝炎或肝硬化等疾病引起的肝脏损伤的研究中发现，肝脏储备功能下降>70%会导致老年人临床相关的肝损伤。一般而言，老龄化并不能导致如此程度的肝功能损伤。

然而，衰老的肝脏可能对一些危险因素如饮食不合理、饮酒、吸烟、营养不良、并发病和遗传因素等更敏感。肝损伤相关的再生反应以肝细胞促有丝分裂原活性蛋白(MAP)途径的激活为标记。老年动物肝细胞中MAP激酶的活性与刺激肝细胞表皮生长因子的含量均下降。有研究显示，衰老的小鼠肝细胞内参与生长激素类受体活化的转录过程的细胞内转录因子受损。给予这些通路丝裂原的刺激后，能使衰老大鼠的部分切除后的肝脏出现类似于年轻大鼠的肝脏再生现象。这为老年患者肝脏切除术后肝细胞的再生提供了一个新的治疗方法，如孤立性肝细胞肿瘤的治疗。动物研究提示肝细胞的损伤可能与年龄增长过程中氧化代谢产物的过堆积相关。

年龄的增长引起胆结石患病率的增加(见第90章)。随着年龄的增长，过饱和胆汁的沉积及其伴随的胆固醇及胆红素钙的结晶作用，胆汁形成结石的作用日益增长。目前的大多临床数据是从年龄<65岁的人群中得到的，故老龄化是否对胆囊功能有影响尚不清楚。一些研究也有报道指出老龄受试者中胆囊功能亦有所损害。在35岁以上的受试者中，空腹和餐后胆囊容积均增加，并且随着年龄的增长餐后胆囊的排空率也逐渐降低。胆囊容积的增加与胆结石的形成密切相关。然而，在脂肪诱发的胆囊排空试验中，相对于年轻受试者，50岁以上的女性和男性的胆囊排空并没有明显不同。老年女性对胆囊收缩力的下降更为敏感，因绝经后妇女对乙酰胆碱引起的胆囊收缩反应较老年男性降低。在年老的豚鼠研究中提

示，一些激素类受体密度的降低如胆囊收缩素(CCK)和Galanin等可能与胆囊收缩力下降和胆结石形成增加有关。细胞内钙动员功能的损害与胆囊肌肉顺应性的降低均与胆囊对CCK的反应性降低有关。这些动物研究中得到的数据是否适用于人类目前尚不能肯定，因为胆囊对于CCK反应性降低可以由CCK分泌增加来代偿，从而使胆囊的动力学无明显改变。

## 八、对胰腺结构与功能的影响

胰腺具有足够的储备能力维持其在衰老过程中正常的消化液分泌功能。目前有一些矛盾的报道，但还没有足够的证据显示老龄化对胰腺外分泌功能有影响。年龄相关的胰腺解剖学和组织学的改变包括：70岁以后胰腺质量的降低、腺导管上皮细胞的增生、小叶纤维化与腺泡脱颗粒。有报道显示，与年轻人相比，老年人的胰腺在促胰液素与雨蛙肽刺激后碳酸氢盐和酶类的分泌减少。然而，在60岁以上的老年人中，促胰液素和雨蛙肽介导的对胆囊括约肌的运动功能刺激，胰腺碳酸氢盐、酶的活化，胰液的输出量无明显改变。与人类研究结果相反，在动物模型中，老龄化对于胰腺在激素的营养性的反应上有较为明显的影响。雨蛙肽和促胰液素的应用能致老年及年轻大鼠胰腺重量、蛋白质含量、mRNA的表达、酶和多胺浓缩的浓度增加，对于青年大鼠影响程度更为明显。老年大鼠在给予高脂及高糖饮食后，胰脂肪酶与胰淀粉酶的增加程度不明显。因为外分泌胰腺有强大的储备功能，这些观察到的结果对于老年健康个体的临床意义还有待商榷。

## 九、对胃肠道免疫功能的影响

胃肠道是哺乳动物最大的免疫系统。老年人对通过胃肠道进入体内的感染非常敏感，这种现象提示老龄化可能对于胃肠道的免疫功能有所损伤。在小肠中，其黏膜的免疫反应是一复杂的多项反应过程，包括抗原摄取和位于黏膜表面的Peyer's斑上方的特殊上皮细胞(M细胞)对抗原的呈递；免疫活性淋巴细胞向黏膜固有层的分化与迁移；肠壁局部抗体产生的调控；黏膜上皮细胞受体介导的抗体向肠腔内的转运。动物实验中关于老龄化对其前两个过程及抗原摄取和递呈的影响尚不明确。在大鼠实验中，小肠Peyer's斑数量和每一Peyer's斑产生的淋巴细胞数无明显改变。T抑制性/细胞毒性淋巴细胞数量的增加或许能够解释固有层中分泌IgA的浆细胞数量的减少，因为辅助T细胞分泌的细胞因子所介导的B细胞的分化减少。动物实验也证实黏膜固有层中分泌IgA的B细胞的募集在大鼠与猕猴中均有所下降。在人类研究中也发现，在健康的55岁或年龄更大的人群中，直肠黏膜中T淋巴细胞及肥大细胞的数量显著降低，而对于其他一些黏膜细胞群如神经内分泌细胞等却无多大影响。因此，第三阶段，衰老会减少淋巴细胞性淋巴母细胞的分化及转移入固有层。固有层中淋巴细胞IL-2的产量和肠内IgA在老年受试者中均下降。组织特异的年龄相关的多聚IgA跨肝转运减少可能是因为多聚IgA受体合成下降及微导管依赖的受体配体复合物转移减少。

## 十、对胃肠道药物代谢作用的影响

年龄相关的药物代谢作用的变化引起了临床医生和研究者的极大兴趣(见第8章)。老年人出现药物相互作用和有害的药物反应的危险性高，主要原因是老年患者服用大量有已知副作用的药物。细胞色素酶P450系统是人体药物代谢的最重要的部分。表达在胃肠道和肝脏的CYP3A超家族是肝细胞色素酶P450最主要的表达形式。它能氧化一系列的临床上和毒理学上的重要物质，包括内源性和外源性的甾体类物质、前致癌物的活化如黄曲霉毒素。大量药物通过CYP3A进行代谢，包括钙离子通道拮抗药、免疫抑制药、降脂药物、苯二氮䓬类药物、无镇静作用的抗组胺药物、大环类脂类抗生素。被CYP3A代谢的药物的结构迥异，说明这种酶类有广泛的底物特异性，这就是为什么同时应用抗组胺药物、大环类脂类抗生素和促运动药物会出现不良反应。

小肠上皮细胞与肝脏CYP3A活性高会显著影响的口服药物的首关效应。例如，CYP3A介导的环孢素的代谢，经首关效应后，其生物利用度仅为摄入剂量的18%。老龄化使老年人CYP3A的活性下降25%～50%，故药物的不良反应对于老年人更加危险。

## 十一、总 结

我们对于衰老的过程如何影响胃肠道功能的理解在逐渐变化，很明显，许多胃肠道的重要功能在衰老的过程中是受到保护的。很多老年患者的胃肠道的功能障碍大多是由于一些慢性疾病的叠加，周围环境的变化和错误的生活方式（如药物、酗酒、吸烟）所引起。而老龄化引起的非常微小的功能降低，如胃黏膜的细胞保护功能的降低、食管廓酸率的下降，与药物的副作用及疾病的并发症同时存在时也会变得非常显著。衰老过程本身对口咽部和食管上段的运动、结肠功能、胃肠道免疫和胃肠道药物代谢的影响具有显著的临床意义。在未来的 20～30 年，随着老年人群数量的增加，年龄相关的胃肠道功能的改变在医疗过程中的重要性也将逐渐增加。

## 参 考 文 献


[1] Achem AC, Achem SR, Stark ME, DeVault KR. Failure of esophageal peristalsis inolder patients: association with esophageal acid exposure. Am J Gastroenterol, 2003, 98: 35-39.

[2] Bressler R, Bahl J. Principles of drug therapy for the elderly patient. May Clin Proc, 2003, 78: 1564-1577.

[3] Broens RM, Pennickx FM. Relation between anal electrosensitivity and rectal filling sensation and the influence of age. Dis Colon Rectum, 2005, 48: 127-133.

[4] Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, Bharucha AE, Tangalos EG. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, anddiverticulosis in older people. J Am Geriatric Soc, 2000, 48: 1142-1150.

[5] Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells. Eur J Gastro Hepatol, 2004, 16: 1011-1015.

[6] FirthM, Prather CM. Gastrointestinal motility problems in the elderly patient. Gastroenterology, 2002, 122: 1688-1700.

[7] Gilani GS, Sepehr E. Protein digestibility and quality in products containing antinutritional factors are adversely affected by old age. J Nutrition, 2003, 133: 220-225.

[8] Glaser J, Stienecker K. Does aging influence pancreatic response in the ultrasound secretin test by impairing hydrokinetic exocrine function or sphincter of Oddi motor function? Dig Liver Dis, 2000, 32: 25-28.

[9] Hall KE. Aging and neural control of the GI tract. II. Neural control of the aging gut: can an old dog learn new tricks? Am J Physiol, 2002, 283: G827-G832.

[10] Hall KE, Proctor DD, Fisher L, et al. AGA future trends committee report: effects of aging of the population on gastroenterology practice, education and research. Gastroenterology, 2005, 129: 1305-1338.

[11] Jang I, Jung K, Cho J. Influence of age on duodenal brush border membrane and specific activities of brush border membrane enzymes inWistar rats. Exp Animals, 2000, 49: 281-287.

[12] Jensen GL, McGee M, Binkley J. Nutrition in the elderly. Gast Clin N Am, 2001, 30: 313-334.

[13] Ledda-Columbano GM, Pibiri M, Cossu C, Molotzu F, Locker J, Columbano A. Aging does not reduce the hepatocyte proliferative response of mice to the primary mitogen TCPOBOP. Hepatology, 2004, 40: 981-988.

[14] Linder JD, Wilcox CM. Acid peptic disease in the elderly. Gast Clin N Am, 2001, 30: 363-376.

[15] MacIntosh CG, Horowitz M, Verhagen MA, et al. Effect of small intestinal nutrient infusion on appetite, gastrointestinal hormone release, and gastric myoelectrical activity in young and older men. Am J Gastroenterol, 2001, 96: 997-1007.

[16] Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Puga FR, Perez NM. Effects of long-term administration of Senna occidentalis seeds in the large bowel of rats. Pathol Res Pract, 2003, 199(11): 733-737.

[17] Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanic aspects, health status and mechanical efficacy monitoring. Biogerontology, 2004, 5: 223-233.

[18] Newton JL, Jordan N, Pearson J, williams GV, Allen A, James oF. The adherent gastric antral and duodenal mucus gel layer thins with advancing age in subjects infected with Helicobacter pylori. Gerontol-

ogy,2000,46:153-157.

[19] Romano M,Batticani S,Pistone G,Malagurmera M. Ultrasound evaluation of centenarians' gallbladder. Eur J Int Med,2004,15:45-49.

[20] Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States.Gastroenterology,2002,122(5):1500-1511.

[21] Shaker R,Staff D.Esophageal disorders in the elderly.Gastroenterol Clin N Am,2001,30:335-361.

[22] Tytgat GN, Heading RC, Muller-Lissner S, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. Alimentary Pharmacol Therapeutics,2003,18(3):291-301.

[23] Xiao ZQ, Jaszewski R, Majumdar AP. Aging enhances G(1) phase in the colonic mucosa of rats. Mech Ageing Dev,2000,116(1):1-14.

[24] Xiao ZQ,Majumdar AP.Increased in vitro activation of EGFR by membranebound TGF-alpha from gastric and colonic mucosa of aged rats.Am J Physiol, 2001,281:G111-G116.

# 第 90 章 肝、胆和胰腺疾病

原著 Justin C.Rice, Courtney Barancin, Mark Benson, Michael Lucey

译者 严 祥 段 玲



## 一、肝脏疾病

### (一)概述

肝脏最显著的特征在于,尽管已处于衰退期,它仍然能够维持正常功能。老年病人在遇到对肝脏有损害的刺激时,发生严重肝脏损伤的风险明显增加。这种风险的增加很可能是因为伴随年龄老化,肝脏的再生功能下降。在本章里,我们将系统地回顾老年病人在逐步衰老过程中肝脏方面的一些变化,以及老年人发生肝疾病时肝脏在病理学方面的变化(表 90-1)。

表 90-1 年龄对肝脏的影响

| |
|---|
| 肝脏化学检测指标:不受年龄影响 |
| 凝血因子:不受年龄影响 |
| 血清白蛋白:轻度减少,但仍在正常范围内 |
| 血清胆固醇和三酰甘油:伴随年龄增长而增加 |
| 药物代谢第Ⅰ时相:伴随年龄增长显著下降 |
| 药物代谢第Ⅱ时相:不受年龄影响 |
| 肝脏切除术后再生能力:伴随年龄增长而下降 |
| 对肝脏的毒性反应(肝炎病毒、对乙酰氨基酚、异烟肼):在老年患者显著增加 |

1. 肝脏形态学 尸检及活体超声研究均表明,随着年龄的增长,肝脏体积明显缩小。这种体积上的缩小,多发生于 60 岁以后,男性明显高于女性,其缩小量最大可达正常体积的 40%。与此同时,肝脏的血流量也可减少 35%~40%。导致肝血流量减少的原因可能是多因素的,包括心排血量减少,内脏血流量下降,门静脉血流量减少,门脉系统血流阻力增加等。随着年龄的增长,老年人肝细胞中脂褐素逐渐堆积,这主要和线粒体数目的不断减少、滑面内质网密度减少、端粒长度下降以及多种微粒体酶减少有关。

2. 肝功能 尽管老年人肝脏的体积和血流量明显下降,但在临床上很少见到老年人的肝功能有明显的异常(表 90-1)。从死亡的老年供体上取出的肝脏能够成功地移植给其他人充分地说明了这一点。传统的肝功能指标,包括血清转氨酶、胆红素、碱性磷酸酶和 γ-谷氨酰转移酶,都不会随着年龄的变化而变化。同样,凝血因子亦无明显变化。血清白蛋白随着年龄的增长略有所下降,但通常也处于正常范围内。随着年龄的增长,由于肝脏对低密度脂蛋白胆固醇代谢的逐步下降,血清胆固醇和三酰甘油会有所增加。

衰老可影响肝脏对某些药物的代谢。这一点很重要,因为有超过 30%的处方药是老年患者用的。药物的不良反应发生率随着年龄的增长而增加。肝脏的药物代谢分为三个时相。第Ⅰ时相的药物代谢主要是通过微粒体酶对药物进行氧化、还原、去甲基化和水解来完成,而这些过程的完成主要是由分布在肝细胞内的滑面内质网 P450 色素还原酶系统的催化作用得以实施。药物代谢的第Ⅱ时相则是在肝细胞胞质内酶的催化作用下由不同的具有极性的配体结合蛋白对药物的结合来完成。随着年龄的增长,肝脏对许多药物在第Ⅰ时相的代谢效率会显著下降达 50%以上,但有趣的是第Ⅱ时相的代谢能力似乎不受年龄的影响。造成这种现象的主要原因可能是第Ⅰ时相反应是一个耗氧的过程,因此该时相的实施依赖于充足

的氧供。由于伴随着年龄增长，肝血流量会下降，滑面内质网的密度会减少，从而引起肝脏对有些药物的第Ⅰ时相代谢率显著下降。因此，在给老年病人治疗过程中使用第一时相代谢的药物时，宜以小剂量开始，然后逐步增加剂量以观察病人的反应，这样就有望防止药物带来的不良反应。

衰老对肝功能影响的另一个重要方面就是肝脏在损伤后的修复与再生能力明显下降。活体供肝后供体的肝再生速度随着其年龄的增长而减慢。老年病人在部分肝脏切除术后的死亡率也较高。此外，肝炎病毒及部分药物如对乙酰氨基酚和异烟肼等对肝脏的毒性反应在老年患者要远高于年轻患者。

**（二）常见肝脏疾病**

1. *甲型肝炎病毒（HAV）*　甲型肝炎病毒是RNA病毒，属微小核糖核酸病毒科，通过粪-口途径传播（表90-2）。它通常是一种自限性疾病，在多数成年患者仅表现为全身乏力、疲惫、恶心、呕吐、食欲缺乏、发热等。在有症状的患者血清中检测出HAV病毒的IgM抗体即可确诊为急性甲型肝炎。病后出现的抗HAV IgG抗体可使患者终身免疫。随着卫生条件的改善，对甲肝缺乏免疫力的成年人的比例有所增加。随之而来的则是急性甲肝病毒感染的严重程度也伴随年龄的增长而逐渐增加。相比年轻患者，老年患者罹患急性甲型肝炎，病期较长，病情重，并发症发生率高，病死率亦较高。老年患者感染急性甲型肝炎病毒后病死率高是由于老年患者感染甲肝病毒后暴发性肝衰竭的发生率高。这种暴发性肝衰竭发生率的增加，可能是多种因素共同作用的结果，如病人同时患有其他疾病和肝脏再生能力下降等。好在对于甲肝病毒现在已有安全有效的疫苗可用。尽管目前还没有如何对老年人进行预防接种的具体指南，但是服务于老年患者的医务人员应该明确，老年人在感染甲型肝炎病毒后病情会更重，因此必须对那些生活在甲肝流行高发区内老年人、居住在养老院中的老年人，特别是那些长期卧床而需要对他们的排泄物进行处理的老年人进行筛查和预防接种。

2. *乙型肝炎病毒*　乙型肝炎病毒是DNA病毒，属嗜肝性DNA病毒科。它是一种经血液传播的病原体。包被完整的病毒体即Dane颗粒，是病毒DNA壳包核酸，外包有被膜蛋白。急性乙肝病毒感染往往只有轻微的全身症状，如食欲缺乏、疲乏、右上腹不适等。大约30%的成年乙肝病毒感染者可出现黄疸。不到5%的发生于美国本土的成年人急性乙肝病毒感染者最终会发展为慢性感染。在老年人群中，由于乙型肝炎传播的主要途径如静脉注射毒品、高危性行为等相对较少，所以急性乙型肝炎感染在老年患者中较为少见。但随着年龄的增长，急性患者发展成为慢性乙型肝炎病毒携带者的风险却有所增加，可能与随着年龄增长而细胞免疫功能下降有关。和甲型肝炎病毒一样，急性乙型肝炎感染后，因暴发性肝衰竭而发生死亡的概率随着年龄的增长而增加。此外，慢性乙型肝炎感染是诱发肝癌的高危因素，且这种危险性也随年龄的增长而增加。治疗方面，鉴于干扰素治疗时不良反应的发生率在老年患者明显增加，故对其使用应该尤为谨慎。另一方面，最近新获批准的抗病毒药物如恩替卡韦、阿德福韦和替比夫定等，较为安全，其使用可不受年龄限制。乙肝疫苗接种后产生的抗体水平随时间逐渐下降。乙型肝炎疫苗全程接种需要分3次注射。老年病人可能需要注射第4针乙肝疫苗，以改善乙肝疫苗的免疫功效。

3. *丙型肝炎病毒*　丙型肝炎病毒是RNA病毒，属黄病毒科。它是一种经血液传播的病原体，静脉注射毒品是目前确认的最主要的传播途径。大多数老年丙型肝炎感染者很可能是20～40年前因接受不洁输血或血制品而感染本病的。目前，全世界大约有1.7亿人口感染了丙型肝炎病毒。丙型肝炎病毒感染是老年患者罹患急性肝炎最常见的病因。如果一个急性丙型肝炎病毒感染的患者，排除了滥用非法药物的可能，就应该积极寻找其他可能的感染方式，诸如是否是医务人员在为病人行静脉切开或外科手术后，或者是在为病人治疗牙病时不慎感染的。老年患者在急性丙型肝炎病毒感染后仅出现轻微的非特异性症状，如发热、疲劳、腹部不适及轻度黄疸。在受丙型肝炎病毒感染的人群中，有50%～80%的病人会演变成慢性感染，其中有相当一部分最终发展成为丙肝后肝硬化。老年人群中，慢性丙型肝炎感染率逐年上升。慢性丙型肝炎相关性肝硬化与肝癌的发生有相当明显的关系，而且随着年龄的增长，

丙型肝炎病毒相关性肝硬化发展为肝癌的风险也越来越高。对于老年患者而言，患慢性丙型病毒肝炎时肝脏疾病的病情也会较重。与年轻患者相比，老年患者血清中丙型肝炎病毒的滴度较高，进展为肝硬化的速度也较快。凡是在 1992 年以前接受过输血或血液制品的病人都应该进行丙型肝炎病毒筛查。众所周知，老年人在接受抗病毒治疗时易发生不良反应，因此，老年患者在接受利巴韦林与干扰素抗病毒治疗前，应该对他们是否存在其他疾病进行仔细评估。

表 90-2 嗜肝病毒性疾病

| | 基因组 | 传播途径 | 感染后果 | 治 疗 | 对老年患者的影响 |
|---|---|---|---|---|---|
| 甲肝病毒(HAV) | RNA | 粪-口 | 急性 | 药物，偶可进行肝移植 | 更严重 |
| 乙肝病毒(HBV) | DNA | 非肠道传播 | 急性、慢性 | 干扰素、抗病毒药物，偶可进行肝移植 | 更严重 |
| 丙肝病毒(HCV) | RNA | 非肠道传播 | 急性、慢性 | 干扰素、抗病毒药物，肝移植 | 更严重 |

4. 药物性肝损伤 大多数的处方与非处方药是老年患者使用的。高龄和同时服用多种药物是药源性肝损害的主要危险因素。老年患者因为其肝、肾、心功能、肺功能的减退及体重指数的降低，药物在体内的药动学及药效学会发生很大变化。药物所造成的肝毒性损害更容易发生在老年患者，而且一旦发生病情较重。临床上，药源性肝损害只有非特异性症状，有些亚临床性药源性肝损害只有在血清学检查时才有些异常发现。有些药物造成肝细胞毒性的风险可随着年龄的增长而增加。例如，异烟肼往往会对 50 岁以上的老年患者产生肝损害，但对 20 岁以下的年轻患者却很少产生肝细胞毒性。从事老年患者的医护人员应该时时意识到这种伴随年龄增长而不断升高的药源性肝损害的风险，在应对肝脏炎症时也要警觉药源性肝损害。

5. 原发性胆汁性肝硬化 原发性胆汁性肝硬化是一种免疫介导的肝小叶内胆管系统的炎症反应。虽然本病好发于中年女性，但超过 1/3 的患者年龄>65 岁。该病的主要临床特征是胆汁淤积，起病早期主要表现为皮肤瘙痒。血中抗线粒体抗体通常呈阳性，此是本病的特征。一般情况下，患有该病的老年患者疾病进展缓慢，病程较长，而那些有临床症状的高龄患者通常预后较差。与年轻患者相比，年龄在 65 岁以上的原发性胆汁性肝硬化患者的肝脏相关性死亡率较高。在该病的治疗方面，主要是针对皮肤瘙痒及吸收不良等方面进行对症治疗。熊去氧胆酸可减慢本病进展，肝移植仍然是本病的最终治疗措施，因此对于能够耐受手术治疗的老年患者应当考虑进行肝移植。

6. 自身免疫性肝炎 自身免疫性肝炎是一种病因不明的肝脏疾病，可导致肝脏的慢性炎症及肝脏组织结构的持续破坏，最终发展为肝硬化。本病有两个发病高峰，第二个起病高峰好发于 60 岁以上的老年人。可能是由于本病的老年患者在临床上表现较为温和，因而在疾病早期常常未引起老年患者足够的重视。本病的诊断必须借助于肝穿刺活检。患者通常对免疫抑制药治疗反映良好。老年患者接受长期皮质类固醇激素治疗时需要密切注意激素的副作用，如骨质疏松症、糖耐量异常及白内障形成等。老年患者和年轻患者在本病的预后方面并无明显差异。

**(三)肝细胞肝癌**

在西欧及北美地区，肝细胞癌好发于老年患者。肝癌主要的致病危险因素包括肝脏的慢性炎症及肝硬化。与年轻患者相比，老年原发性肝癌患者的临床表现较重，预后更差，这很可能是与老年患者通常已处于肝癌晚期有关。通过谨慎评估而筛选出的老年肝癌患者在接受肿瘤切除、肝移植手术治疗，或其他一些治疗方法如肝血管选择性化学栓塞或射频消融术后，其致病率及死亡率与年轻患者并无多大差异。因此，对于某些能够耐受肝癌相关治疗的老年患者而言，年龄并不是治疗的绝对禁忌证。

**(四)肝移植术**

对于终末期肝病患者，肝移植是唯一有效的

治疗方法。在美国，接受肝移植治疗的病例数目持续增加。老年患者中，酒精相关性肝病和慢性丙型肝炎是最常见的两种导致终末期肝病的主要病因。但不幸的是，等待接受肝移植的患者数目与供体数量之间有很大的差距，而且这种情况将伴随人群中老年肝硬化患者的增多而变得更加明显。也正是因为这种受体与供体之间在数量上的不相称，导致患者为了得到合适的供体而不得不等待相当长的时间。能够耐受手术的老年患者，在接受移植手术前，必须对他们进行仔细地评估，以明确是否存在与老龄相关的其他疾病，尤其是心血管疾病、骨质疏松症和恶性肿瘤。尽管在肝移植前需要进行详尽、谨慎地评估，但高龄并不能成为手术的绝对禁忌证。不幸的是，年龄是围术期死亡率增高的一个独立危险因素，因为绝大多数肝移植术后死亡的病例多由非肝脏本身疾病所造成。同样，肝移植术后老年患者的术后及长期生存率也很差。由于伴随肝移植术后会出现很多风险，所以，对老年患者在移植前的筛选和评估应当由一个由多学科专家组成的小组来进行，要特别注意到老年患者同时存在的其他系统疾病。移植后的医疗护理方面应该包括持续监测并处理心血管病方面的危险因素，及时处理骨质疏松症，以及密切关注恶性肿瘤的出现。

## 二、胆囊疾病

### （一）胆石症

表 90-3 概述了与胆囊结石形成有关的一些危险因素。年龄是一个重要因素，但其原因并不清楚。90 岁以上的老年人中，38％的女性和 22％的男性患有胆结石。90 岁以上的男性胆结石的患病率会增加到 31％。据统计，在美国总人群中，15 岁以后，女性胆结石的发病率每年以 1％的增长率增加，而男性，这个增加比例为每年 0.5％。美国本土居民在年龄较小时即易患胆结石。而在 50 岁时，美国本土居民中，女性约有 80％患有胆结石，而男性约有 70％患有胆结石。女性人群中胆结石患病率逐年增加的危险性与雌激素相关的经胆道系统分泌的胆固醇增加有很大的关系。在美国，每年大约会有约 50 万的人患有症状的胆结石病。

**表 90-3　胆结石形成的危险因素**

| 危险因素 |
|---|
| 年龄增长（高龄） |
| 女性 |
| 肥胖 |
| 脂代谢异常 |
| 快速减肥 |
| 药物 |
| 种族——高加索人，美国本土居民，拉丁美洲人 |

绝大多数的胆囊结石是无症状的，通常在患者接受腹部影像检查时偶然被发现。这对于医生是种挑战，因为必须搞清楚在检查中意外发现的胆结石与某些症状如轻度肝功能异常、慢性轻微腹部疼痛等是否有一定关系。胆石症可产生严重的并发症，包括剧烈腹痛（“胆绞痛”）、败血症、胰腺炎，甚至胆囊癌。

在美国，大约 80％的胆囊结石其主要成分为胆固醇，因此也被称为胆固醇结石。当胆汁中的主要成分胆固醇、胆汁酸、卵磷脂三者正常比例失调时，胆固醇过多便会析出沉淀而形成结石或胆泥。色素结石及所谓的胆红素结石则是由于胆汁中胆红素过多而形成的。在某些疾病状态下诸如溶血性疾病或血红素代谢旺盛的肝硬化患者中，以胆红素钙形式存在的大量非结合胆红素沉淀结晶而形成黑色素结石。这类结石约占美国胆结石患者的 10％～20％。

正常情况下胆汁是无菌的，当细菌在胆汁中聚集孳生时非结合胆红素的产生增加，从而使胆红素钙结晶增加。这种途径产生的胆道结石多为棕色色素结石。黑色色素结石主要存在于胆囊，而棕色色素结石不仅会出现在胆囊，而且还可出现在肝内外胆管。

### （二）胆总管结石

随着胆囊收缩，胆囊中的结石可以进入胆总管，并有可能造成胆总管梗阻，从而进一步导致黄疸、逆行性胆管炎、肝脓肿及胰腺炎。在慢性胆囊炎合并胆结石而行胆囊切除手术的患者中，约有 15％的患者存在胆总管结石。胆总管结石的发病率随着增龄而呈上升趋势。尽管胆总管扩张与胆总管结石有一定相关性，但胆总管扩张也可能在正常的衰老过程出现。

胆道阻塞典型症状被称为“胆绞痛”，包括上

腹部或右上腹部疼痛、恶心、呕吐和皮肤瘙痒。患者可能会出现酱油色尿和无胆色粪(即通常所说的陶土色粪便)。由于胆道系统压力增高,触诊时可能会触及肝大及压痛。有发热及黄疸症状出现通常提示化脓性胆管炎。同时有剧烈腹痛、黄疸及发热症状(即"查科三联征")对于诊断逆行性胆管炎具有重要意义。

**(三)急性胆囊炎**

50%～70%的急性胆囊炎出现在老年人群中。该病的主要特点是胆囊管被一个或数个胆石长期梗阻,致使胆囊出现炎症或感染。非结石性胆囊炎是指在胆囊炎症时没有胆石的存在。非结石性胆囊炎通常是自发的,在身体虚弱的患者以及存在血管病变的患者中较易发生。非结石性胆囊炎占胆囊炎患者的5%～10%。急性胆囊炎的严重程度不一,从轻度胆囊水肿到严重胆囊炎症都可以见到,最严重的并发症是胆囊坏死或穿孔。

急性胆囊炎有几个典型的临床表现。最常见的症状包括腹痛,尤其是右上腹或上腹部疼痛,疼痛可放射至肩背部。腹痛通常持续、剧烈。患者常常会在高脂饮食后出现疼痛不适。发热、寒战、恶心、呕吐也是常见症状。

查体时,患者往往会表现为痛苦病容和身体不适。上腹部或右上腹部通常有压痛。Murphy征通常阳性。典型的Murphy体征是在医生压患者右上腹部时,患者在吸气过程会突然终止,这是由于炎症胆囊在吸气时下移碰到用力按压于胆囊区的手指而疼痛。

老年患者发生急性胆囊炎时症状可不典型,从而造成诊断延误,容易导致并发症的出现。老年患者通常会有右上腹部或上腹部疼痛及压痛,而缺乏其他症状和体征。超过50%的老年急性患者可以无发热、恶心、呕吐等表现。甚至在33%以上的病人中即使有胆囊坏死或穿孔症状出现,也可能没有发热、恶心、呕吐等表现。非结石性胆囊炎更常见于老年患者,因为通常缺乏影像学的支持,所以其诊断较为困难。

**(四)慢性胆囊炎**

慢性胆囊炎是由于反复发作的胆囊管梗阻致使胆汁淤积并进而引起的胆囊的慢性炎症反应,最终会导致胆囊瘢痕形成和功能异常。与急性胆囊炎相比,慢性胆囊炎的超声所见较为轻微而不典型。据一项包括412例经组织学证实的急、慢性胆囊炎患者的研究指出,有80%急性胆囊炎患者胆囊壁增厚,而慢性胆囊炎患者仅有18%胆囊壁增厚。约有60%急性胆囊炎患者胆囊形态扩大,而慢性患者仅有12%扩大。因此,在手术前,慢性胆囊炎可能很难与非炎症性胆囊结石相鉴别。对于急性胆囊炎患者,接受择期胆囊切除术是首选的治疗措施。

1. 胆道疾病的辅助诊断　B超通常是胆总管结石初诊的首要措施,其敏感性为20%～38%,特异性可达80%～100%(表90-4)。它的优点是无创,易被患者所接受,使用广泛,费用低廉。磁共振胰胆管造影(MRCP)能够直观地显影胆道系统的解剖结构与结石的存在与否,对胆总管结石而言,其敏感性为57%～100%,特异性为73%～100%。它同样也是无创检测,但成本较高,部分患者会因为检查需要在相对封闭的设备中进行而感觉不适。内镜逆行胰胆管造影(ERCP)对于胆总管结石患者而言,既是诊断手段,也是一种治疗措施。其敏感性与特异性均高于95%。造影剂注入胆道系统后,除极小的结石外,都能直观观察。为了防止再次梗阻,通常都会行括约肌切开术。对于胆囊炎,通常都会在胆总管处放置支架,便于脓性液体、结石、泥沙石等的引流。ERCP的缺点包括潜在并发急性胰腺炎的可能,需要相应的仪器设备,医生需要有相应的操作技术,且手术成本较高。然而,ERCP在老年患者中的风险并没有增高。一项在老年人群中的有关ERCP的研究表明,年龄>80岁的患者与那些年龄<80岁的患者比较,其接受ERCP治疗后并发症的发生率并没有多大差异(分别为6.8%和5.1%)。另一项研究评估了对于年龄>90岁的老年患者进行ERCP检查的安全性。结果表明,90岁以上组并发症发生率为6.3%,而70—89岁的年龄组并发症出现率为8.4%。因此,对于那些超高龄老年人而言,ERCP是一项安全的检查治疗手段。在接受ERCP治疗后,年龄>80岁的老年患者有症状的胆总管结石复发率高于年龄在50岁左右或更小的患者(分别为20%和4%)。因此,老年患者需要重复进行ERCP的可能性较大。

表 90-4　胆结石的影像学检查

| 检查方法 | 敏感性 | 特异性 | 优　点 | 缺　点 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 超声 | 20%～38% | 80%～100% | 无创、费用低 | 敏感性低，非治疗手段 |
| 磁共振胰胆管成像(MRCP) | 57%～100% | 73%～100% | 敏感性高 | 需要特殊的设备和封闭环境，费用昂贵，非治疗手段 |
| CT | | | 无痛，病人易接受 | 费用昂贵，非治疗手段 |
| 经内镜逆行胰胆管造影(ERCP) | 57%～100% | 73%～100% | 治疗措施 | 可致术后胰腺炎，费用昂贵 |
| 经皮肝胆管造影(PTC) | | | 治疗措施 | 不适感(尤其在无肝内胆管扩张时)，出血 |

急性胆囊炎需要通过病史、临床体检、实验室检查及腹部影像学检查等多项检查的综合结果进行诊断。超声通常会清楚地显示胆结石、胆囊周围积液和(或)水肿。超声时出现 Murphy 征有助于诊断。99m-N-肝亚胺基二(乙酰)乙酸(HIDA)扫描能够清楚显示胆管影像，但发生胆囊炎时的胆囊显影不佳。

口服胆囊造影中如果胆囊不显影，即使给予 2 倍剂量的碘番酸(三碘苯酸)后胆囊仍然不显影，则 95%的可能性是慢性胆囊炎。超声对于结石的诊断准确率可达 100%。

2. *治疗*　偶然发现的无症状胆囊结石并不需要治疗。大约有 75%的胆结石是无症状的，通常于影像学检查或内镜检查时被偶然发现。有一项研究发现，对 123 例无症状胆结石患者追踪随访 24 年，仅有 16 例患者出现胆囊疼痛。在这 16 例患者中，仅有 3 例出现了严重的并发症：1 例出现急性胰腺炎，2 例并发急性胆囊炎。从该项研究中发现，累计胆囊疼痛出现的频率 5 年内为 10%，10 年内为 15%，15～20 年为 18%。研究中没有发现死于胆结石本身的病例。因为胆结石是一个良性的病变过程，故胆囊切除手术治疗应当主要针对那些有症状或并发症的患者。

对于急性胆囊炎要及时处理，以避免病情恶化，出现并发症或演变为慢性胆囊炎。除了静脉输液，给予抗生素及止痛等对症治疗外，手术是治疗胆结石的主要手段。在适应证的掌握及全身麻醉之前，对每位患者的病情及有无其他并存疾病要进行慎重评估。腹腔镜下胆囊切除术较之传统的开腹胆囊切除术有很多的优点：患者痛苦小，住院时间短，手术成本低。但腹腔镜手术也常会导致其他并发症如胆道损伤。有一项研究收集了 248 例于 1990－2002 年间接受了腹腔镜胆囊切除术的患者，其中年龄在 65 岁以上的患者有 82 例。该研究发现，患者由腹腔镜胆囊切除术转为传统开腹胆囊切除术的发生率约为 3.6%，这和非老年胆石症患者情况相差无几。在这组老年患者中有 2 例死亡。大多数年龄介于 65－84 岁的老年患者接受的是择期手术，而大多数年龄在 85 岁以上的老年患者则实行急诊手术。在老年患者中，约有 7.2%会出现手术并发症。对于急性胆囊炎的老年患者，如果身体状况能够耐受外科手术治疗的话，腹腔镜下胆囊切除术不失为一个适合的选择。然而，对于老年患者，如果身体状况很差或存在其他严重疾病时，则应先行胆囊造口胆汁引流然后再行手术。该治疗方式在一项包括 84 例急性胆囊炎患者的研究中予以评估。这组病人年龄均在 70 岁以上，都患有急性胆囊炎或美国麻醉医师协会评分在Ⅱ-Ⅳ以上。该组中有 83 例接受了经皮胆囊造口胆汁引流术。这些患者都接受了经引流管胆管造影，部分胆总管结石的患者还接受了内镜括约肌切开术。在接受择期胆囊切除手术的 70 名患者中，无一例死亡，但有 24%的患者出现其他并发症。经皮胆囊造口胆汁引流对于治疗非结石性胆囊炎往往是一种有效且可靠的治疗措施。在对 15 例急性非结石性胆囊炎的研究中发现，14 例在胆囊放置猪尾形引流管后病情迅速好转。这种操作并发症的发生率仅有

13%,没有出现死亡病例。

对于那些有临床症状而不能或不愿接受侵入性操作的胆石症患者,可以使用熊去氧胆酸进行溶石。熊去氧胆酸是一种天然胆盐,能够抑制胆固醇合成途径中的限速酶——3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶。它还能从结石的表面溶解胆固醇。因此,这种药物只适用于胆固醇结石的治疗。一项对使用熊去氧胆酸治疗胆道结石的疗效的荟萃分析结果表明,在使用熊去氧胆酸(7mg/kg 或 500mg/d 以上)6 个月后,结石的平均溶解率可达 37%。然而,至少 50%的患者在使用熊去氧胆酸治疗胆石症后,结石会再次复发。

**(五)癌症**

1. *胆囊癌* 胆囊癌在美国并不常见,其预后不良。胆囊癌一经诊断往往已属晚期。对于病变局限而未转移的病例,5 年生存率为 42%,而伴有远处转移的患者 5 年生存率则降至 0.7%。流行病学资料显示,胆囊癌主要发生在老年人群。约有 75%的患者发病年龄超过 65 岁。90%的胆囊癌是上皮癌,女性与男性的发病率之比约为 3∶1。种族背景和地理分布似乎也对胆囊癌的发病有一定影响,发病率最高的是具有北美和墨西哥血统以及那些生活在安第斯山地区的人群。据报道,约 80%胆囊癌患者有胆囊结石病史,可能是由于慢性炎性刺激使胆囊上皮化生。胆囊结石的大小和存在时间也可能与癌变有很大关系。在高风险人群中行预防性胆囊切除术目前尚有争议。对于那些瓷样胆囊和胰胆管交界处存在先天缺陷的病人而言,预防性胆囊切除术可能有益。

2. *肝外胆管肿瘤* 原发性胆管癌在美国所有癌症中所占比重不到 3%。肝外胆管肿瘤更常见于老年人,65%的病例发生在 65 岁以上老年人,中位年龄为 69 岁。99%的肝外胆管肿瘤是来源上皮的癌。病变局限的肝外胆管癌 5 年生存率为 26.5%,伴远处转移者其 5 年生存率则低至 1.3%。肝外胆管癌的发病率男性约为 1.2/10 万,女性约为 0.8/10 万。肿瘤往往沿胆管壁浸润性生长,因而与良性狭窄鉴别困难。患者表现为胆道梗阻的症状与体征:黄疸,皮肤瘙痒,体重减轻。治疗措施主要以外科手术治疗为主,最常见的手术方式为 Whipple 手术(即胰十二指肠切除术)。对于那些不能耐受手术的患者,可行内镜下放置导管内支架引流,以保持胆汁引流通畅,减轻胆道内高压,从而减轻黄疸。该方式是一种姑息治疗措施。

## 三、胰腺疾病

**(一)解剖**

胰腺大体解剖见图 90-1。胰腺可分为内分泌胰腺和外分泌胰腺两部分。内分泌胰腺由四种不同的胰岛细胞组成,分别分泌胰岛素、胰高血糖素、胰多肽和生长抑素等激素。外分泌胰腺是本章的重点。外分泌胰腺主要由腺泡细胞与导管细胞构成。腺泡细胞分泌以胰蛋白酶原为主的消化酶类,导管细胞分泌富含碳酸氢盐的分泌液。

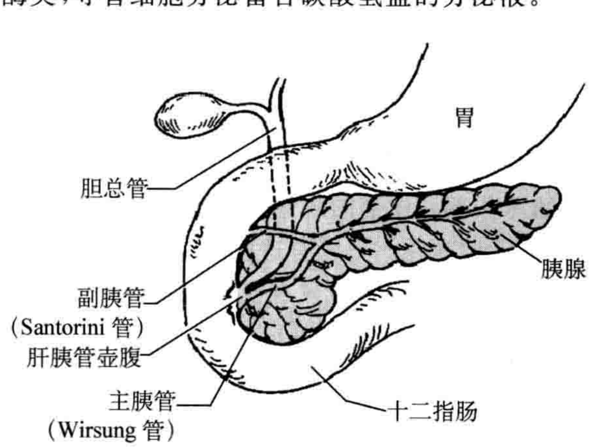



**图 90-1 正常的胰腺大体解剖**(From Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med, 1994, 330:1198.)

**(二)生理**

胰腺的外分泌部可分泌蛋白酶、脂肪酶、糖苷酶(淀粉酶)和核酸酶。蛋白酶与核酸酶以非活化形式在胰腺中储存。其中蛋白酶占胰腺重量的 75%,胰蛋白酶原是其主要的蛋白酶,在胰十二指肠内被肠激酶(其唯一的生理功能就是活化胰蛋白酶原)活化成为胰蛋白酶,胰蛋白酶随后活化其他一系列消化酶类,并在钙离子存在的条件下活化胰蛋白酶原成为胰蛋白酶。在无钙离子情况下,胰蛋白酶会通过对其他胰蛋白酶的分子降解,从而形成一种负反馈机制,以减少胰蛋白酶的分泌。胰蛋白酶的主要作用位点在蛋白质的精氨酸和赖氨酸上。遗传性胰腺炎最主要的缺陷就是位于 122 位(主要的调节位置)上的 R122H 或精氨

酸被组氨酸所替代。这种缺陷使得胰蛋白酶分泌的负反馈调节过程变为不能。

胰腺还有另外两种重要的调节机制。第一，十二指肠中的酸可刺激促胰液素的分泌，同时通过迷走神经的调节导致胰腺导管细胞分泌碳酸氢盐。第二条调节机制与胆囊收缩素(CCK)反馈环有关。人胰腺腺泡缺乏 CCK 受体。十二指肠内的蛋白类物质能有效地增加 CCK 释放因子的分泌，而此因子能刺激 CCK 的分泌。CCK 水平的提高被大脑调节系统所识别，从而导致迷走神经兴奋使胰腺腺泡分泌大量消化酶类。

**(三)衰老与胰腺**

表 90-5 列举了与年龄相关的胰腺改变。胰液素与 CCK 刺激的胰腺最大分泌量在 50 岁之前持续增加，50 岁之后则出现稳定下降。碳酸氢盐的分泌量在 40 岁之后稳步下降。同时，在十二指肠镜逆行胰胆管造影研究中发现，随着年龄的增长，胰腺头部和体部的胰管有轻微的增大，而尾部胰管则无此变化。尽管有这些解剖学和生理学的改变，在健康老年人中只有极少数胰腺外分泌缺乏的病例有比较明显的临床表现。

**表 90-5 衰老与胰腺**

| 表 90-5 衰老与胰腺 |
|---|
| 肥胖，纤维化，70 岁后体重下降 |
| 40 岁后碳酸氢盐分泌减少 |
| 胰腺外分泌不足：一般都发生在有胰腺疾病的老年人群 |
| 酒精性胰腺炎：系中年人的疾病 |
| 伴随年龄增长，胆石症与胆石性胰腺炎患病率的增加 |
| 恶性肿瘤，特别是腺癌的发病率增加 |

除了正常的衰老过程所带来的生理变化外，高龄对胰腺的结构和功能也带来其他多种威胁和影响。酒精诱发的胰腺炎在中年人常见，而胆结石则在老年人群中相对多发。衰老胰腺最大的危险是肿瘤发病率的增加，特别是腺癌。另外，在腹部影像学检查中偶然发现的小囊肿及实体病变也时常可见。

**(四)急性胰腺炎**

急性胰腺炎有多种病因，但不论何种原因引起，主要的机制就是激活了各种消化酶类，特别是胰腺腺泡细胞内的胰蛋白酶。胰腺炎最常见的病因为胆结石和酒精。然而，对于没有胆结石病史和长期慢性饮酒史的老年人，要高度注意胰腺恶性肿瘤的可能性。遗传性胰蛋白酶原活化为胰蛋白酶的途径的缺失可引发一种罕见的急性胰腺炎，即“遗传性胰腺炎”。结石引起的胰导管的阻塞是引发胰腺损伤的主要机制。此外，酒精引起细胞内线粒体功能障碍，造成胞内钙离子含量的增加，继而活化胰蛋白酶。高血脂症是引起急性胰腺炎的另一病因，但往往被忽略。患者入院时就应当检测血清三酰甘油水平，因为其水平在肠道休息和输液后会迅速下降。许多药物能引起急性胰腺炎，或者提高血中三酰甘油的水平。急性胰腺炎的病因如表 90-6 所见。

**表 90-6 胰腺炎的病因**

| 表 90-6 胰腺炎的病因 |
|---|
| 胆石症 |
| 酒精 |
| 高三酰甘油血症 |
| 药物/毒素 |
| 遗传性胰腺炎 |
| 囊性纤维化基因突变 |
| 自身免疫性胰腺炎 |
| 分裂胰腺 |
| 外伤 |
| ERCP 术后 |
| 肿瘤 |
| 血钙升高 |
| 特发性因素 |

急性胰腺炎的主要症状是上腹疼痛，通常放射至肩背部。恶心和呕吐也是其常见症状。急性胰腺炎的诊断是基于其临床表现和血清淀粉酶及脂肪酶的升高。典型的急性胰腺炎血清淀粉酶、脂肪酶增高水平至少超过正常上限的 3 倍以上。许多其他因素亦可导致血清淀粉酶或脂肪酶的轻度升高。影像学检查对急性胰腺炎的诊断意义不大，但在评估其病因(如胆结石、肿瘤、慢性胰腺炎时的胰腺钙化)和并发症(如胰腺坏死、假性囊肿等)方面却有重要的诊断价值。但在行影像学检查时应该注意，急性期患者如已经有明显的血管内液体丢失(即循环血量不足)则不宜给予大量的造影剂。急性胰腺炎可分为轻症和重症胰腺炎，其病情范围可以从自限性疾病到全身多器官衰竭甚至死亡。急性胰腺炎有许多分级系统，包括兰

森(Ranson)标准、阿帕奇评分(Apache Score)、格拉斯哥评分(Glasgow Score)以及巴尔塔扎尔的CT分级(Baltazar CT grade)。这种分级中的胰腺坏死情况与发病率和死亡率相关。

轻症胰腺炎的治疗包括禁食、酌情给予胃肠外营养、静脉输液、止痛等。胆结石性胰腺炎的治疗措施有ERCP和括约肌切开术。有胆管炎或胆道梗阻性时可行结石取出术。重症胰腺炎往往引发多器官功能衰竭,故其治疗也就是针对多器官功能衰竭的治疗。放置鼻空肠导管进行肠内营养治疗已被威斯康辛医学院作为治疗急性重症胰腺炎的标准方案。如果CT扫描能证实有胰腺坏死,则应静脉输注对胰腺有较好渗透性的抗生素,如亚胺培南。胰腺的坏死应通过放射学检查同时进行组织活检及细菌培养来确定。如有感染则需实施外科清创术。

胰腺假性囊肿是急性胰腺炎的重要并发症之一。约有10%的急性胰腺炎患者发展形成假性囊肿。大多数的胰腺假性囊肿会随着时间的推移而吸收。但如果患者出现相关症状(如早饱、疼痛、感染、出血等),则可能需要穿刺引流。

**(五)慢性胰腺炎**

酗酒为慢性胰腺炎最常见的病因(约占70%),其次为特发性因素。约有1/3的特发性胰腺炎存在囊性纤维化基因突变,而遗传因素则是年轻患者慢性胰腺炎常见的病因。老年人应特别注意是否有肿瘤压迫胰管的可能。

慢性胰腺炎的诊断较为困难,血清淀粉酶和脂肪酶通常只有轻度升高或正常。30%～40%的慢性胰腺炎病例在普通X线检查或CT扫描时可见胰腺钙化,这有助于慢性胰腺炎的诊断。通常更为先进的影像学检查手段如ERCP、MRCP或超声内镜等更有助于评价胰腺的解剖结构从而做出慢性胰腺炎的诊断。慢性胰腺炎的特点包括:疼痛、吸收不良,糖尿病也常见。

在治疗方面,慢性胰腺炎主要是通过胰酶替代以解决吸收不良,而此疗法同时也可以下调CCK反馈环进而减轻其对胰腺的刺激。有时需要麻醉性镇痛药物。如果有胰总管的扩张,胰空肠吻合术(即普埃斯特手术)或许有助于缓解症状。在有些病例,则需要胰腺次全切除术,有时还需要同时行胰岛细胞移植。

**(六)胰腺癌**

预计在2007年,胰腺癌新发病例将达33 700例,并且有32 600例患者会因胰腺癌而死亡。大约87%的患者在诊断时年龄>55岁,中位年龄为72岁。胰腺癌5年生存率仅为5%。不幸的是在过去的几十年里胰腺癌的死亡率没有任何变化。目前,随着遗传学研究的不断深入,人们发现85%的胰腺癌存在K-ras癌基因的点突变。另外,95%的胰腺癌病例有p16抑癌基因失活。遗传学改变以及细胞因子的微环境是目前研究的热点。

超过70%的胰腺上皮肿瘤出现在胰头部,并引起一些共同症状,如黄疸、胃排空受阻和疼痛等。大约有15%的患者在就诊时并没有通过脉管系统向远处转移,此类患者有望实施根治性外科手术切除病灶。其5年生存率为约20%。因此,采用CT或超声内镜核实是否有转移极为重要。此外,还可通过超声内镜下细针穿刺活检行病理学诊断。自身免疫性胰腺炎(硬化性胰腺炎)可以表现为胰头肿块或梗阻性黄疸,所以在给疑似胰腺癌病人实施外科手术或药物治疗前,必须首先搞清楚是否有胰腺癌。大多数自身免疫性胰腺炎患者会出现抗核抗体(ANA)及抗IgG4抗体含量升高,并对泼尼松治疗有效。

胰腺其他的肿瘤性病变包括神经内分泌肿瘤、多种胰腺囊性病变等。胰腺的神经内分泌肿瘤通常是实体瘤。除Ⅰ型胰腺多发性内分泌腺瘤(MEN1)外,患者均可通过超声内镜或细针穿刺活检做出诊断并行外科手术切除瘤体。MEN1通常是多灶性病变。由于腹部影像学检查的广泛应用,越来越多的胰腺囊性病变被发现。这些囊性病变可表现为先天性胰腺囊肿、假性囊肿、良性囊肿、交界性囊肿和恶性囊肿等。按照美国胃肠内镜检查学会(ASGE)指南,即便是偶然发现的胰腺囊性病变,也有可能为恶性病变或癌前病变,故不论其大小,均应对其进行诊断评估。超声内镜下细针抽吸可获得囊性病变内的液体成分用于细胞学、肿瘤标记物、淀粉酶的检测(图90-2)。

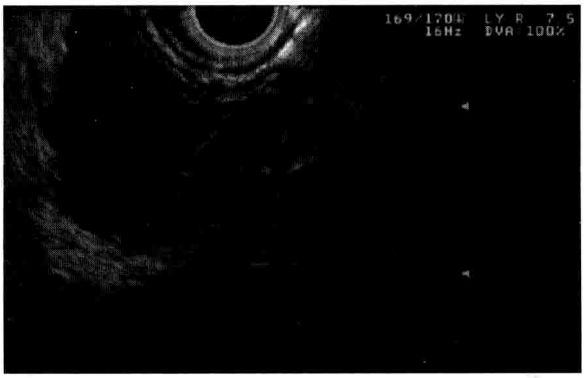



图 90-2　超声内镜下对胰腺囊性病变行细针抽吸。后证实该病变为胰腺浆液性囊腺瘤

## 参考文献

[1] Aithal GP, Breslin NP, Gumustop B. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis.N Engl J Med,2001,345(2):147-148.

[2] Anand BS,Vij JC,Mac HS,et al.Effect of aging on the pancreatic ducts: a study based on endoscopic retrograde pancreatography. Gastrointest Endosc, 1989,35(3):210-213.

[3] Carriaga MT,Henson DE.Liver,gallbladder,extrahepatic bile ducts,and pancreas.Cancer,1995,75: 171-190.

[4] Cohn JA,Friedman KJ,Noone PG,et al.Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis.N Engl JMed,1998,339(10): 653-658.

[5] Fritz E,Kirchgatterer A,Hubner D,et al.ERCP is safe and effective in patients 80 years of age and older compared with younger patients. Gastrointest Endosc,2006,64(6):899-905.

[6] Grace WA,Ransohoff DF.The natural history of silent gallstones:the innocent gallstone is not a myth. NEJM,1982,307(13):798-800.

[7] Henson DE,Abores-Saavedra J,Corle D.Carcinoma of the gallbladder:histologic types,stage of disease, grade and survival rates. Cancer, 1992, 70: 1493-1497.

[8] Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al. ASGE guideline:the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc,2005,61(3):363-370.

[9] Katsinelos P,Paroutoglou G,Kountouras J,et al.Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients 90 years of age and older.Gastrointest Endosc,2006,63 (3):417-423.

[10] Keswani RN, Ahmed A, Keeffe EB. Older age and liver transplantation:a review.Liver Transpl,2004, 10(8):957-967.

[11] Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, Dupuy P. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly.Digestion,1991,50(3-4):202-211.

[12] Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer.Lancet,2004,363(9414):1049-1057.

[13] Marcus EL,Tur-Kaspa R.Viral hepatitis in older adults.J Am Geriatr Soc,1997,45(6):755-763.

[14] May GR,Sutherland LR,Shaffer EA.Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution:a meta-analysis of randomized trials. Aliment Pharmacol Ther, 1993,7:139-148.

[15] Morrow DJ,Thompson J,Wilson SE.Acute cholecystitis in the elderly: a surgical emergency. Arch Surgery,1978,113(10):1149-1152.

[16] Newton JL, Burt AD, Park JB, et al. Autoimmune hepatitis in older patients.Age Ageing,1997,26(6): 441-444.

[17] Regev A,Schiff ER.Liver disease in the elderly.Gastroenterol Clin North Am,2001,30(2):547-563.

[18] Schmucker DL. Age-related changes in liver struc-

ture and function: implications for disease? Exp Gerontol,2005,40(8-9):650-659.

[19] Van Dam J,Zeldis JB.Hepatic diseases in the elderly.Gastroenterol Clin North Am,1990,19(2):459-472.

[20] Zeeh J,Platt D.The aging liver:structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age.Gerontology,2002,48(3):121-127.

# 第91章　上消化道功能紊乱

原著　Alberto Pilotto Marilisa, Franceschi
译者　严　祥　王　薇



## 一、老年人胃食管反流病

### (一)定义

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃十二指肠内容物反流入食管引起的症状及病理组织学改变,包括反流性食管炎。胃食管反流病的表现有食管炎反复发作的轻度烧心、伴有糜烂性食管炎和溃疡的慢性黏膜炎症,重症患者可并发食管的狭窄及出血。虽然GERD的发病率和患病率是否随着年龄的增长而增加尚无定论,但有研究报道老年人食管炎的发病率明显高于成年人或青少年。美国、日本、欧洲的流行病学和临床研究发现,老龄化在GERD的发病过程中的确是一个不容忽视的危险因素。

### (二)病理生理学

随着年龄的增长,食管功能发生的一系列病理生理改变,可能是老年人GERD患病率上升的原因。这些病理生理改变包括:①食管下括约肌(LES)上有一段较短的腹内节段;②继发性蠕动减弱;③食管第三期收缩发生频率增高;④唾液分泌发生改变;⑤胃排空减慢;⑥食管上皮细胞再生受损导致食管黏膜的防御能力下降;⑦胆汁酸盐的十二指肠胃食管反流(表91-1)。老年人食管功能减退,较容易受到其他危险因素的影响(表91-1):①餐后保持直立位困难;②食管裂孔疝导致胃酸反复反流,严重时可引发Barrett食管等疾病;③药物,包括对食管黏膜有直接损害性的药物,或是间接作用于LES使其压力下降的药物;④许多药物,如已报道的二膦酸盐和非甾体类抗炎药(NSAIDs),其食管通过时间延长,如同时伴有反酸,会损伤食管(表91-2)。

表91-1　随着年龄的增长食管功能出现的病理生理改变

| 功能性改变 | 解剖性改变 |
|---|---|
| 食管动力障碍 | 食管裂孔疝 |
| LES压力下降和LES长度缩短 | 保持直立位困难 |
| 胃酸分泌正常 | |
| 胃排空延迟 | |
| 唾液分泌减少 | |
| 上皮细胞再生受损导致组织防御能力下降 | |
| 胆汁酸盐反流入十二指肠胃食管 | |

表91-2　可能导致重度GERD的药物

| 直接作用于食管黏膜 | 降低LES压力 |
|---|---|
| 阿司匹林 | 胆茶碱 |
| 非甾体类抗炎药 | 硝基衍生物 |
| 钾盐 | 钙通道阻滞药 |
| 硫酸亚铁 | 地西泮 |
| 皮质激素 | 多巴胺能类药 |
| 二膦酸盐 | 三环抗抑郁药 |
| | 抗胆碱能类药 |

### (三)症状

继报道青少年和成年人的临床表现之后,研究人员更加关注老年人GERD的临床表现。实际上随着年龄的增长,老年患者的典型症状如烧心、反酸、胸痛等症状减少(图91-1)。非典型症状在老年人中也相对少见(表91-3)。相反,随着年龄的增长,呕吐、食欲缺乏、体重减轻、贫血等非特异性症状明显增多(图91-2)。因此老年人反

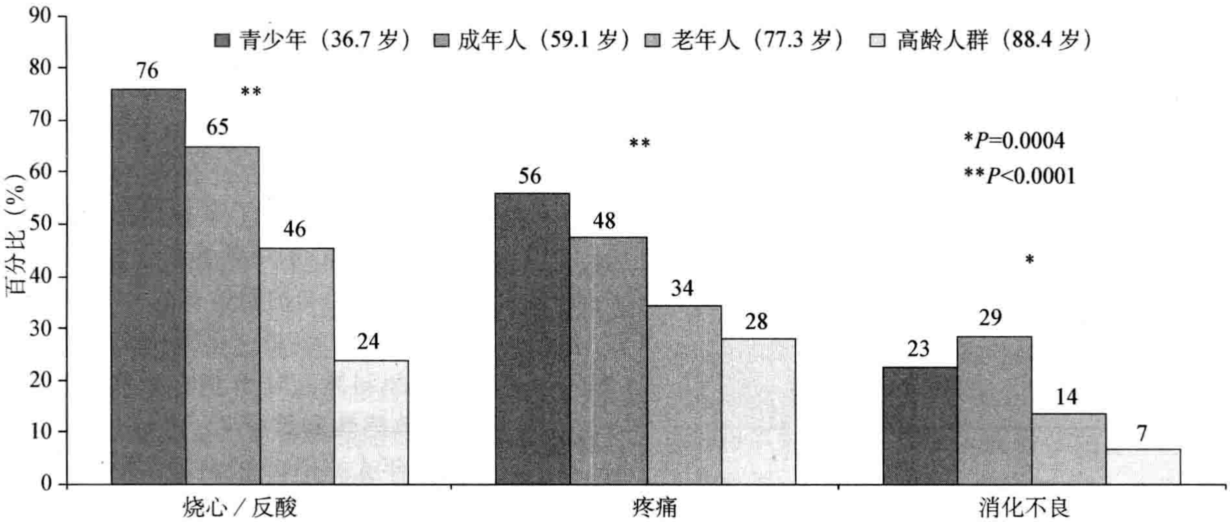



图 91-1 840 例不同年龄组的反流性食管炎患者典型症状百分比（引自 Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. J Am Geriatr Soc, 2006, 54: 1537-1542.）

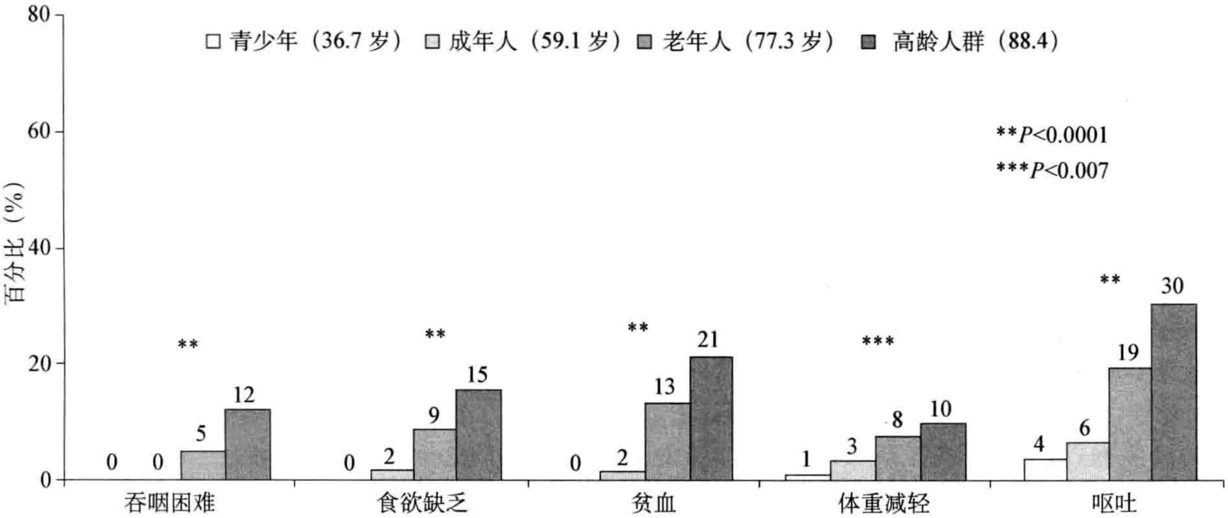



图 91-2 840 例不同年龄组的反流性食管炎患者非特异性症状百分比（引自 Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. J Am Geriatr Soc, 2006, 54: 1537-1542.）

流性食管炎容易被漏诊，而且部分病人会出现无明显临床症状的复发。老年人 GERD 的临床表现形式多样，具体原因还不清楚，但有研究证明老年人对内脏痛的敏感性减弱。此外，24h 食管 pH 监测和内镜检查都证明了虽然老年病人发生重度食管黏膜损伤概率增加，但其酸敏感性和症状的严重程度是减弱的。

**（四）诊断**

因为老年人 GERD 常伴有非特异性症状，因此对疑有 GERD 的老年人应尽早行内镜检查以利于诊断。早期内镜检查对食管炎（表 91-4）和（或）食管裂孔疝的诊断及分级非常重要，这对判

表 91-3　GERD 典型及非典型症状

| 典型症状 | 非典型症状 |
| --- | --- |
| 烧心 | 肺部症状 |
| 反酸 | 支气管哮喘 |
| 胸痛 | 支气管扩张 |
| | 慢性支气管炎 |
| | 慢性咳嗽 |
| | 耳鼻咽喉症状 |
| | 声音嘶哑 |
| | 慢性咽喉炎 |
| | 吞咽疼痛 |
| | 非心源性胸痛 |

表 91-4　食管炎内镜分级(洛杉矶分级法)

| 分级 | 说明 |
| --- | --- |
| A 级 | 一个或一个以上食管黏膜破损，长径<5mm |
| B 级 | 一个或一个以上食管黏膜破损，长径>5mm，但没有融合性病变 |
| C 级 | 黏膜破损有融合，<75%的食管周径 |
| D 级 | 黏膜破损有融合，≥75%的食管周径 |

(Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut, 1999, 45.)

断病人长期治疗的预后非常重要。内镜检查还可以鉴别 GERD 的并发症，尤其是食管狭窄和 Barrett 食管，还有伴发的胃十二指肠疾病，如胃十二指肠溃疡和(或)幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染。食管钡剂 X 线检查有助于确诊食管裂孔疝，对疑有食管动力障碍或消化道狭窄的病人也可用食管钡剂 X 线检查进行评估。钡剂 X 线检查还可以鉴别环形、网状或其他形式的食管梗阻性损伤。对伴有吞咽困难的老年病人，钡剂检查是关键的检查项目，并且应将钡剂检查与内镜检查结合起来进行诊断。钡剂检查比较普及，老年人容易耐受。对于抗反流手术术前的病人和内科治疗无效的病人，24h 食管 pH 监测有助于观察其病情变化。内镜检查结果阴性的病人，异常的食管 pH 监测结果提示需要进一步的药物治疗，而正常的 pH 监测结果则说明存在功能紊乱。顽固性食管炎患者，正常的监测结果可区分疾病的病理生理机制，即药物性食管炎还是酸反流性疾病。食管测压术有助于鉴别 LES 压力异常或食管动力异常。对于老年患者，食管测压术主要用于食管 pH 测试前对 LES 进行局部定位，了解术前食管蠕动情况。

已有研究者建议将质子泵抑制药治疗试验(PPI-test)作为 GERD 的一项诊断性试验。临床研究 Meta 分析表明，与内镜检查或 24h 食管 pH 监测相比，PPI-test 诊断 GERD 的敏感性达 78%，特异性达 54%。对于非心源性胸痛的病人，其诊断的敏感性和特异性可分别达 80%和 74%。鉴于老年人 GERD 的典型症状(烧心、反酸)和食管外症状(哮喘、慢性咳嗽、非心源性胸痛)相对少见，因此病人叙述的病史不够可靠，尽管其症状轻微，重症食管炎仍然非常常见。因此，老年患者行质子泵抑制药治疗试验需谨慎，只能作为除了内镜检查之外的首选的诊断性试验。

**(五)治疗**

胃食管反流病的治疗目的是：缓解症状；治愈食管炎；预防复发；防治并发症。

1. *改变生活方式与饮食习惯*　生活方式的改变是基于某些食物、体位、吸烟、饮酒、肥胖等因素会导致机体抗反流防御系统功能紊乱的理论之上的。尽管临床和生理学研究证明吸烟、饮酒、巧克力、薄荷、咖啡、脂肪类或柑橘类食物会影响 GERD 的症状或食管 pH，但是还没有充分的证据能够证明避免进食这些食物可以改善 GERD 的病情。病例对照研究证明抬高床头以及体重减轻与 GERD 的病情改善相关。对于老年 GERD 患者，应避免使用降低 LES 压力、加速胃食管反流以及损伤食管的药物(表 91-2)。服用此类药物时，应站立、以大量水送服。

2. *药物治疗——短期疗法*　抑酸药和海藻酸能够缓解非糜烂性食管炎的症状。促胃肠动力药，无论单用，还是与抑酸药联用，对 GERD 的治疗只是中度有效。抑酸药的副作用包括阳离子紊乱、便秘、高钙血症以及影响其他药物的吸收，特别是抗生素(如四环素、阿奇霉素和喹诺酮类药物)的吸收。目前，促胃肠动力药包括甲氧氯普胺、氯波必利、多潘立酮和左舒必利。遗憾的是，目前还没有临床对照试验对上述药物治疗老年人 GERD 的疗

效进行评估。抗反流治疗主要用 $H_2$ 受体拮抗药($H_2RAs$)和质子泵抑制药(PPI)抑制胃酸分泌。综合 43 篇文章进行 Meta 分析,包括 7600 多例患者,年龄 18—89 岁,食管炎分级Ⅱ-Ⅳ级,治疗时间≤12 周,Meta 分析结果:PPI 的治愈率(83.6%±11.4%)高于 $H_2RAs$(51.9%±17.1%)、硫糖铝(39.2%±22.4%)或安慰剂(28.2%±15.6%)。而且,相比 $H_2RAs$,PPI 能更彻底地缓解烧心症状(图 91-3)。目前,疗效较好的 5 种 PPI 是:奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑和埃索美拉唑。与年龄相关的 PPI 的药动学和药效学差异已有报道。但是,这些差异是否与临床疗效的多样性,特别是老年病人的临床疗效多样性有关还不清楚。一系列评估食管炎快速疗法的 Meta 分析指出:治疗糜烂性食管炎,PPI 的疗效优于雷尼替丁和安慰剂,并且奥美拉唑每日 20mg 的效果与兰索拉唑每日 30 mg,或泮托拉唑每日 40 mg,或雷贝拉唑每日 20 mg 的效果没有明显差异。最近,一项 PPI 标准剂量疗效比较的随机对照研究报道,8 周内食管炎的治愈率,奥美拉唑每日 20 mg 或兰索拉唑每日 30 mg 要显著优于埃索美拉唑每日 40 mg,但与泮托拉唑相比则无显著差别(表 91-5)。最近研究发现奥美拉唑具有较强的药物相互作用能力,因为奥美拉唑对细胞色素 CYP2C19 具有高亲和力,这或许可以解释为什么临床效果存在差异,尤其是老年患者。

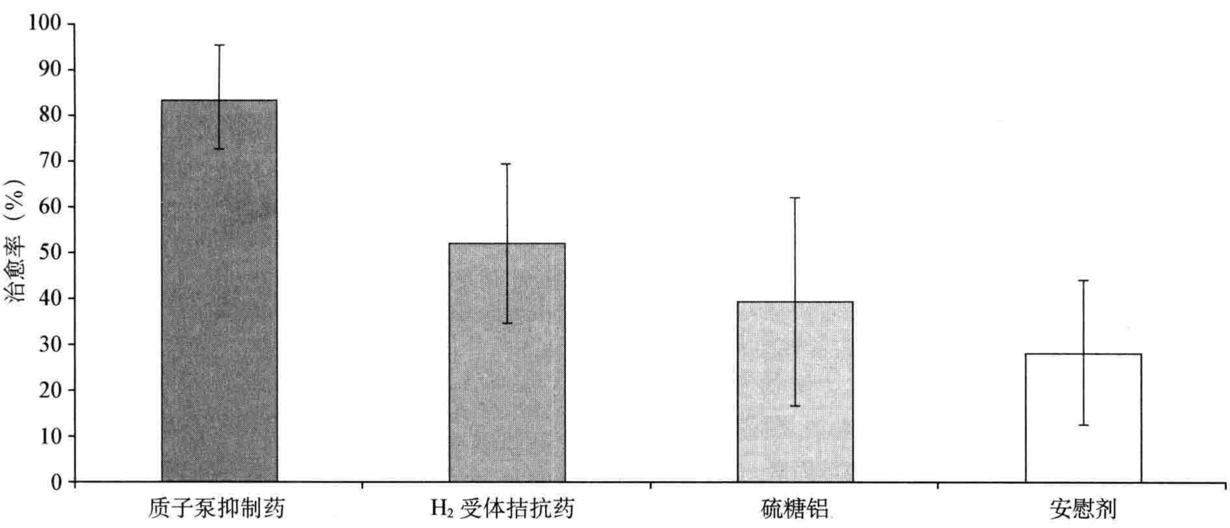



**图 91-3 具备治疗适应证的Ⅱ-Ⅳ级反流性食管炎患者经图中所示的药物治疗后的治愈率**(引自 Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade Ⅱ to Ⅳ gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology, 1997, 112: 1798-1810.)

**表 91-5 标准剂量 PPI 治疗食管炎的 8 周治愈率(随机对照试验)**

| | 病人总数 | 食管炎痊愈人数 | % | *P* |
|---|---|---|---|---|
| 兰索拉唑 | 3262 | 2698 | 82.7 | |
| 埃索美拉唑 | 3264 | 2807 | 85.9 | 0.0001 |
| 奥美拉唑 | 2431 | 1998 | 82.2 | |
| 埃索美拉唑 | 2446 | 2167 | 88.6 | 0.0001 |
| 泮托拉唑 | 1709 | 1507 | 88.2 | |
| 埃索美拉唑 | 1688 | 1523 | 90.2 | ns |

(引自 Edwarda SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors(PPIs) for the healing of reflux oesophagitis-a comparison of esomeprazole with other PPIs. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24: 743-750.)

3. *长期维持治疗* 胃食管反流病有慢性复发的趋势,中断有效的抑酸治疗后,年复发率可达 70%～90%。GERD 复发的危险因素见表 91-6。抑酸药维持治疗是减少老年人 GERD 复发的重要预防措施。研究显示,PPI 维持已治愈食管炎的临床效果优于 $H_2RAs$ 和促胃肠动力药。药物治疗主要有两种用药方式:递增和递减。递增法:治疗初期,轻度抑制胃酸分泌(如 $H_2RAs$ 或剂量减半的 PPI),然后逐渐加大抑酸力度(标准剂量以及随后剂量增加的 PPI),直到症状得到控制。递减法:治疗之初即用足量 PPI,症状一旦得到缓解即逐渐减少 PPI 用量以维持治疗。或许后者

更合理，证据显示，无论何种严重程度的GERD，PPI的效果均优于$H_2$RAs。停止PPI维持治疗6个月后，食管炎的缓解率会降低，65岁以上老年患者的年缓解率可从95%降至33%（图91-4）。目前，还没有对照试验评估哪种方法（递增法或递减法）对老年病人更经济有效。

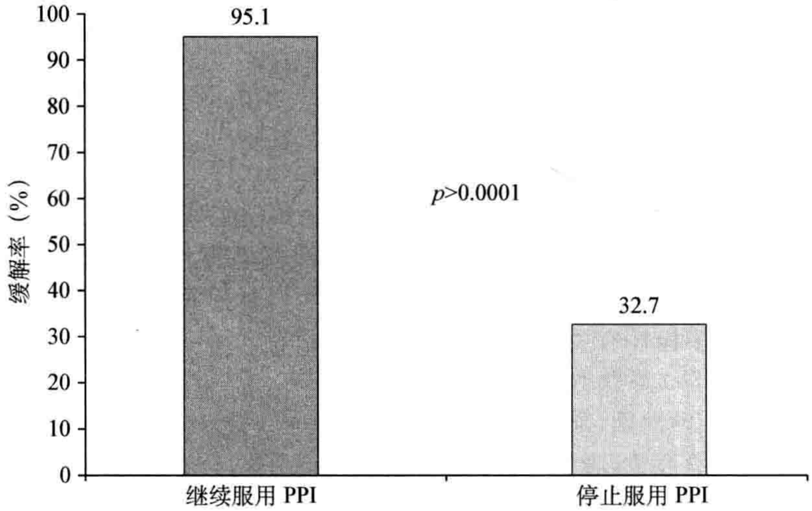



**图91-4　治疗12个月缓解的老年食管炎患者继续PPI维持治疗6个月和停用PPI 6个月的年缓解率比较**（引自 Pilotto A, Leandro G, Franceschi M, et al. Short and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17: 1399-1406.）

**表91-6　食管炎复发的危险因素**

| 危险因素 |
| --- |
| 病人特征 |
| 　老年人 |
| 　体重指数(BMI)过高 |
| 临床特征 |
| 　长期的反流病史 |
| 　从出现症状到治疗之间的潜伏期延长 |
| 　食管炎治愈后症状的持久性 |
| 内镜特征 |
| 　基线水平食管炎的严重程度 |
| 　存在较大的食管裂孔疝 |
| 病理生理特征 |
| 　LES压力下降(压力测定法) |
| 　24h食管pH变化曲线 |

4. *长期抑酸治疗的安全性*　研究人员对服用奥美拉唑的顽固性反流性食管炎患者（包括老年患者）进行长达11年的临床观察，研究奥美拉唑的长期用药安全性。幽门螺杆菌感染阳性病人胃黏膜萎缩的年发生率为4.7%，幽门螺杆菌感染阴性病人为0.7%。而且，胃黏膜萎缩主要见于研究之初即患有中度或重度胃炎的老年患者。胃体肠化生少见，异型增生或肿瘤也不多见。长期服用PPI并不影响蛋白质和糖类的消化。然而，抑酸药诱导胃酸分泌减少从而影响钙的吸收；此外，PPI通过抑制破骨细胞质子泵可减少骨的再吸收。长期服用PPI可增加髌骨骨折的危险性。抑制胃酸分泌可能会导致胃肠道细菌水平上升，增加全身感染的发生率，尤其是免疫抑制的老年患者。使用抑酸药增加了下消化道细菌感染的危险性，主要是沙门菌和艰难梭状芽胞杆菌的感染。最新研究报道，使用PPI可能会增加患社区获得性肺炎的危险性。

由于PPI主要通过细胞色素P450(CYP)，特别是CYP亚型CYP2C19进行代谢，因此当给予CYP2C19代谢类药物时，PPI可能会与其发生相互作用。鉴于上述原因，研究人员建议对频繁感染、吸收不良和（或）腹泻、骨质疏松和（或）同时应

用 CYP450 代谢药物的需要长期抑酸治疗的老年病人进行全面的监测。

5. 外科手术　外科手术在 GERD 治疗中的作用尚存争议。腹腔镜胃底折叠术极大地降低了抗反流手术并发症的发病率和死亡率，包括老年病人。这样，手术适应证的范围就更广了。目前，研究证据显示外科手术适用于以下老年病人：①药物治疗无效者；②伴有严重并发症，如食管狭窄，但内镜治疗困难者；③伴有严重的吞咽困难，误吸，或食管裂孔疝引起的非典型症状者；④癌前病变者，如伴有重度异型增生的 Barrett 食管。应采用随机临床研究对老年人抗反流手术和药物治疗的效果进行比较。此外，GERD 的外科手术应该集中为一个特化的技术单元，减少手术并发症和提高手术成功率。

## 二、消化性溃疡

### (一)定义

消化性溃疡是指胃或十二指肠的黏膜缺损。根据解剖学定位，消化性溃疡可分为：①胃溃疡，即胃底、胃体或胃窦部的溃疡；②幽门前和幽门部的溃疡，即位于距离幽门管 3cm 以内及幽门管的溃疡；③十二指肠溃疡，即壶腹部和壶腹后部的溃疡(图 91-5)。

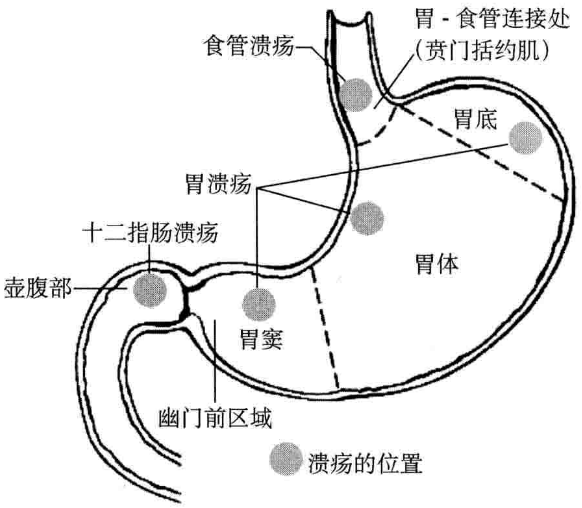



**图 91-5　消化性溃疡的解剖学定位**

### (二)流行病学

全球消化性溃疡的流行存在地域差异，十二指肠溃疡多见于西方人群，而胃溃疡多见于亚洲。虽然西方国家消化性溃疡的发病率在过去的 100 年有所下降，但仍有约 10%的美国人受到该病的困扰。尽管最近的流行病学研究表明，普通人群中消化性溃疡的患病率和发病率有所下降，但复杂性胃溃疡和十二指肠溃疡的入院率(图 91-6)和病死率(图 91-7)在老年患者中仍然居高不下。

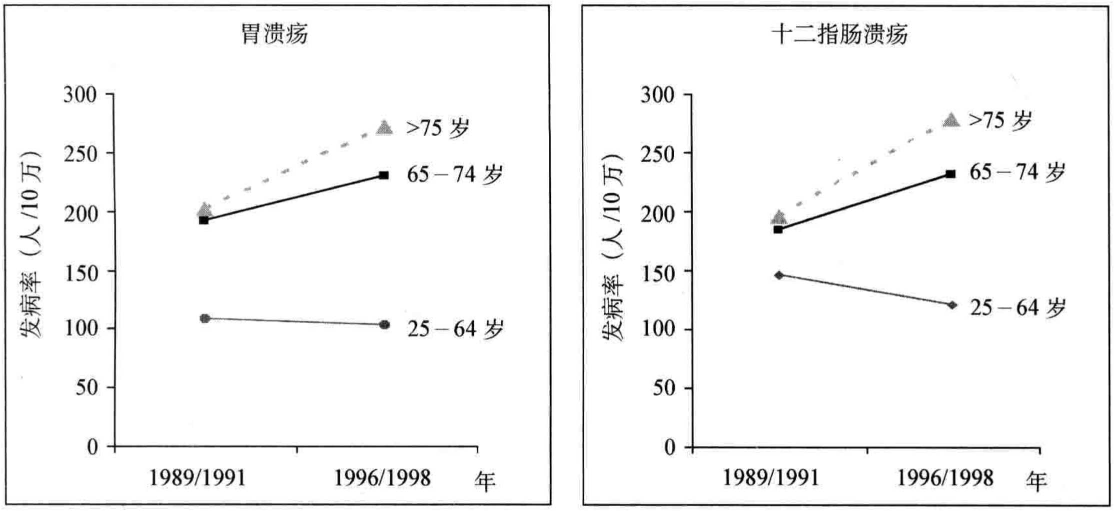



**图 91-6　英国不同年龄组消化性溃疡住院病人的发病趋势(引自 Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. Gut, 2002, 50: 460-464.)**

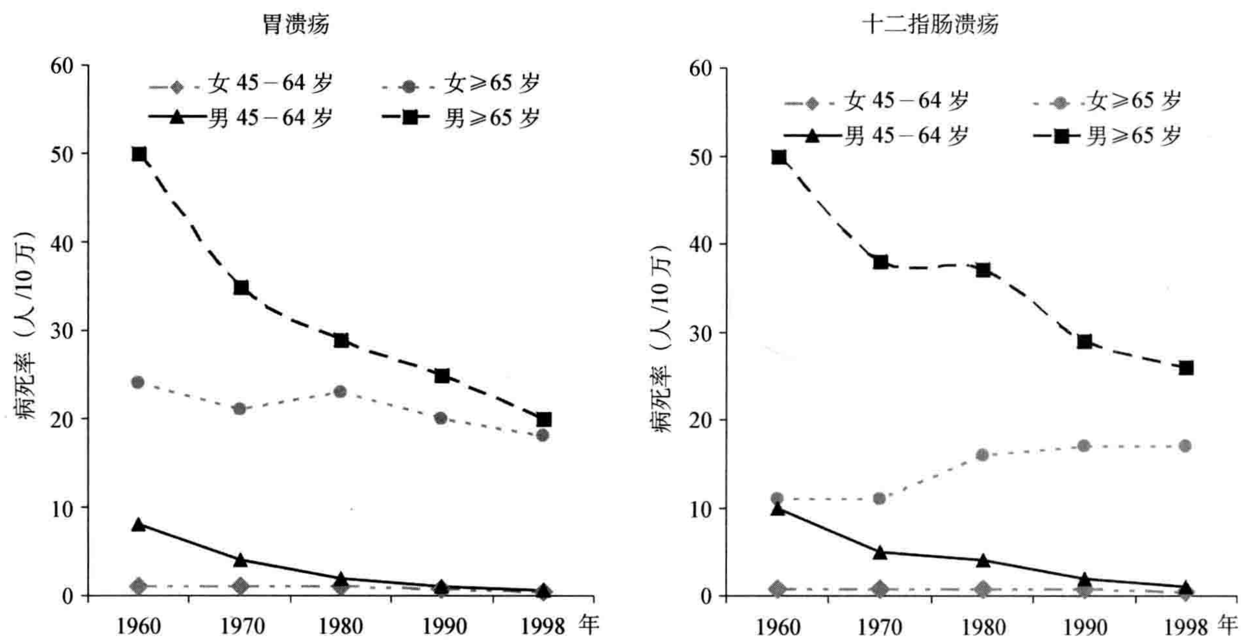



**图 91-7 英国消化性溃疡患者的病死率(引自 Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. Gut, 2002, 50: 460-464.)**



**(三)病理生理学**

老年人消化性溃疡发病率上升的两个主要原因是,幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染率上升和过多使用胃黏膜损伤药物,如非甾体类抗炎药(NSAIDs)和(或)阿司匹林。然而,在老年患者中,约 20%的消化性溃疡与胃黏膜损伤药物或幽门螺杆菌感染并没有关系(图 91-8)。这些"特发性"的与 NSAIDs、幽门螺杆菌感染无关的消化性溃疡的病理生理机制仍不明确;可能与胃、十二指肠黏膜防御因素与攻击因素之间的平衡失调有关。研究表明,随着年龄的增长,胃黏膜屏障减弱,即对于外来损害的抵御能力下降,包括胃黏液分泌、碳酸氢盐分泌、黏膜前列腺素分泌、胃黏膜增生和(或)黏膜血流量发生改变。此外,临床研究发现,老年消化性溃疡患者的胃酸和胃蛋白酶分泌水平正常或增高。早期研究报告,年龄增长与慢性萎缩性胃炎和胃酸缺乏独立相关。最近研究数据表明,胃黏膜的萎缩性改变与幽门螺杆菌感染相关,而不是衰老。情绪紧张。吸烟和(或)饮酒,是加速易感人群消化性溃疡发生发展的潜在危险因素。

**(四)幽门螺杆菌感染的消化性溃疡**

约 70%老年消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染阳性(图 91-8)。对照研究表明,根治幽门螺杆菌可使 95%老年患者溃疡愈合,85%老年患者症状改善。对老年消化性溃疡患者进行长期研究发现,根除幽门螺杆菌可以显著改善临床症状,减少溃疡复发。由于根除幽门螺杆菌后可以显著减少溃疡复发,由此可以证明幽门螺杆菌是消化性溃疡的主要致病因素。欧洲和远东地区推行健康计划,对有症状的病人行根除幽门螺杆菌治疗,结果显著降低了消化性溃疡,尤其是十二指肠溃疡的患病率。遗憾的是,主动根治幽门螺杆菌的老年消化性溃疡病人很少。美国的一项研究报告,65 岁以上因消化性溃疡入院的老年病人中,只有 40%～56%的患者检测过幽门螺杆菌;而在幽门螺杆菌感染阳性的老年病人中,只有 50%～73%的患者接受过抗幽门螺杆菌治疗。

**(五)非甾体类抗炎药/阿司匹林引起的消化性溃疡**

老年患者中,约 25%的十二指肠溃疡和 40%的胃溃疡与非甾体类抗炎药(NSAIDs)和(或)阿司匹林有关(图 91-8)。NSAIDs 引起消化性溃疡

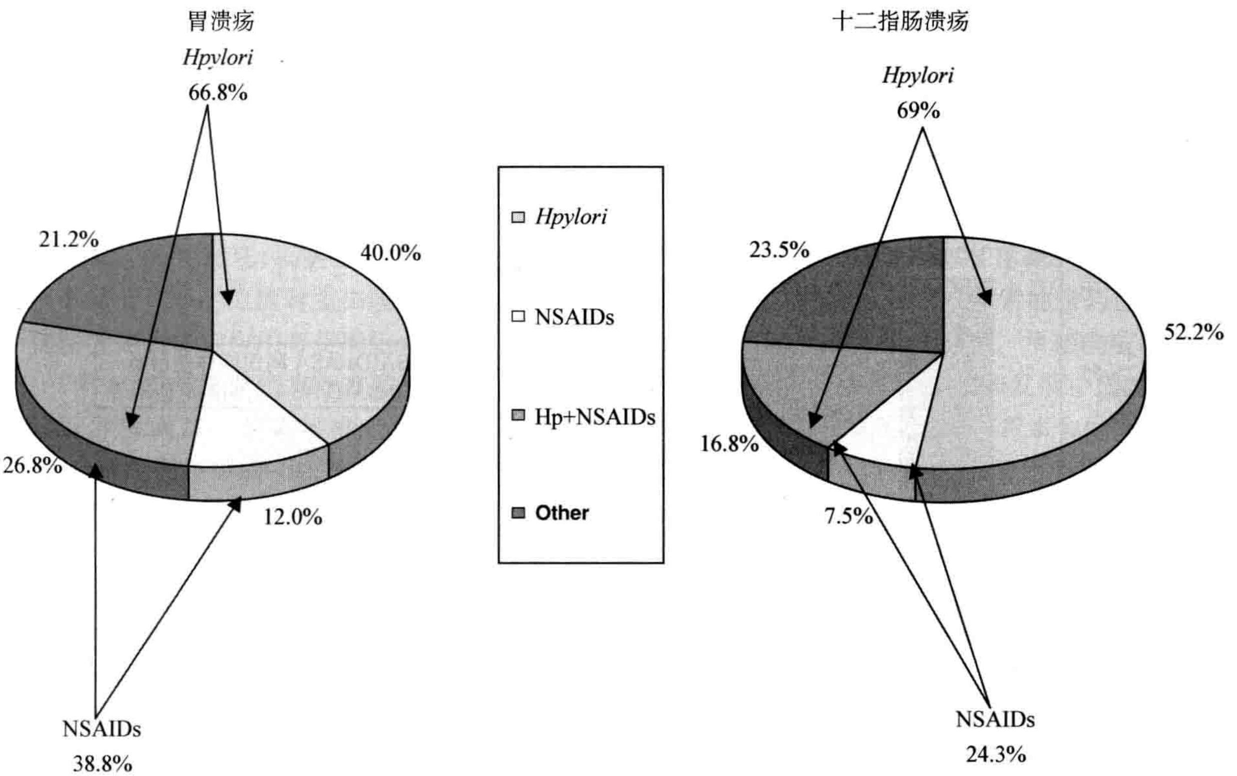



图 91-8　根据 *H. pylori* 感染和(或)NSAIDs 使用情况分组的老年患者消化性溃疡的患病率(引自 Pilotto. Aging and upper gastrointestinal disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004, 18:73-81. )

及其并发症的危险性随着年龄的增长而增加(呈线性增加),尤其高发于残疾人、同时患有其他疾病或服用多种药物的病人。对 3000 多例经内镜检查的老年病人进行病例对照研究发现,使用 NSAIDs 和(或)阿司匹林治疗的患者,其胃溃疡和十二指肠溃疡的患病率显著高于对照组。而且,NSAIDs 或阿司匹林的急性服用者发生消化性溃疡的危险性显著高于慢性服用者(图 91-9)。NSAIDs 和阿司匹林损伤胃十二指肠,主要是由于其抑制了 COX-1 及其黏膜防御作用,同时也抑制了血栓素 A2,减弱了血小板功能,从而导致出血的危险性增加。然而,NSAIDs 和阿司匹林对胃十二指肠黏膜表面的直接作用也不容忽视,尤其是酸碱比例常数较高的 NSAIDs。

**(六)临床特征**

老年人消化性溃疡难以诊断,其症状并不典型。病人伴发的其他疾病及治疗引起的症状可能会掩盖溃疡病本身的症状。研究报告,60 岁以上的老年患者,只有 1/3 患者出现典型的上腹痛的症状,而 2/3 的患者以腹部隐痛为主要症状。而且,老年人疼痛的程度不如年轻人剧烈,容易被医生或者患者本人忽视。早期症状包括恶心、呕吐、体重下降和(或)食欲缺乏,甚至是唯一的症状。此外,以并发症尤其是出血或狭窄引起的症状为首要症状而就诊的病人并不少见。对 80 岁及以上的病人研究发现,上腹痛是胃溃疡和十二指肠溃疡最常见的症状,而贫血、呕吐则多见于十二指肠溃疡患者。由于老年人消化性溃疡具有临床隐匿性,因此老年人的病情多较年轻人的病情重。

**(七)诊断性试验**

由于老年人严重胃病的发病率高,因此对有新出现的腹部症状的老年病人多采用上消化道内镜检查确定诊断。内镜检查可直视下鉴别溃疡,清楚描述溃疡的位置、大小。消化性溃疡通常是圆形或椭圆形的黏膜缺损,直径 5mm 至 4cm 不等,底部光滑,边缘垂直。为排除恶性肿瘤行活组织检查时,必须对溃疡的中心和边缘分别取活检,即使没有像进展期胃癌的恶性溃疡那样的隆起或不规则病变,也同样需要活检。胃组织活检可以鉴别慢性胃炎及其严重程度,和(或)是否存在幽

| | NSAIDs 急性服用者 | | NSAIDs 慢性服用者 | |
|---|---|---|---|---|
| | 比值比（OR） | 95% 可信区间 | 比值比（OR） | 95% 可信区间 |
| 胃溃疡 | 4.47 | 3.19～6.26 | 2.80 | 1.97～3.99 |
| 十二指肠溃疡 | 2.39 | 1.73～3.31 | 1.68 | 1.22～2.33 |

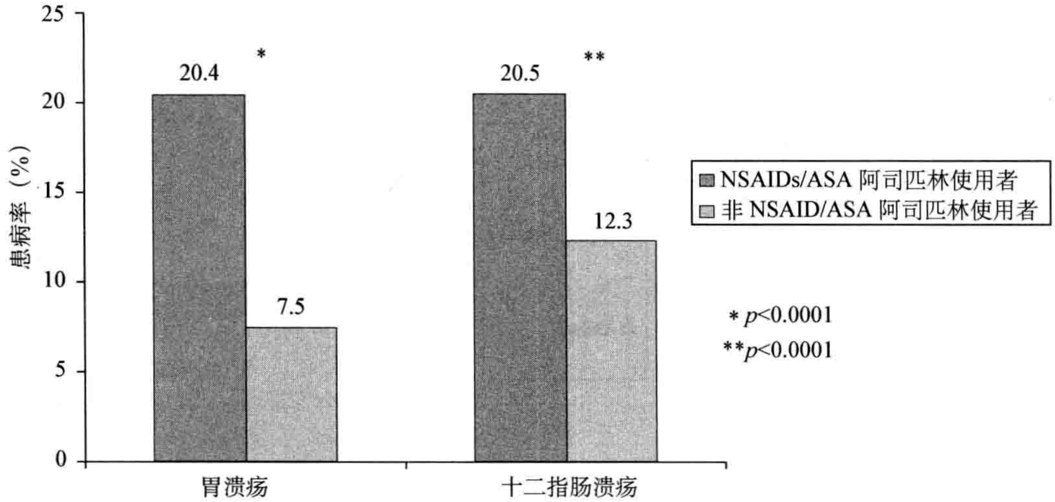



图 91-9 NSAIDs 使用者和非 NSAIDs 使用者胃溃疡和十二指肠溃疡的患病率（引自 Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20: 1091-1097.）

门螺杆菌感染。临床诊断性试验中，内镜下愈合是评估溃疡愈合的金标准。溃疡周围的黏膜呈放射状皱襞，这是由于黏膜壁瘢痕挛缩形成的。X 线钡剂检查可评估消化器官的运动障碍、狭窄或消化道瘘。此外，泛影葡胺也可以代替硫酸钡作为造影剂使用。X 线钡剂检查禁忌证：出血、剧烈呕吐易致误吸者、胃或十二指肠疑有穿孔的病人。消化性溃疡穿孔，气体从胃肠道漏入腹腔，导致腹腔内的“游离气体”聚集于膈膜下，直立位或侧卧位腹部 X 线片上可显示出膈下游离气体。

**（八）幽门螺杆菌检测**

通过各种检测方法较容易确诊幽门螺杆菌感染，如胃镜检查取胃黏膜活组织进行检测，包括组织学检查、快速尿素酶试验或幽门螺杆菌培养。然而，活检定位必须准确，因为使用抑酸药的老年病人，其幽门螺杆菌可能只在胃底或胃体中生长，而胃窦部黏膜中检测不到。同样，在 60 岁以上的老年人中，对活检的胃黏膜标本进行快速尿素酶试验的敏感性也低于年轻人。研究结果提示：①老年人做胃组织活检时，胃窦部和胃体部都应取材活检；②如果尿素酶试验或组织学检查结果阴性，应选择其他幽门螺杆菌检测试验。

**（九）根治幽门螺杆菌疗效评估**

幽门螺杆菌是否已被根除应再次通过非侵入性或者侵入性试验如胃镜检查证实。确诊为消化性溃疡（尤其是胃溃疡）、胃黏膜相关淋巴组织样淋巴瘤或重症胃炎的老年病人，应在抗幽门螺杆菌治疗后，通过内镜检查及胃黏膜组织学检查进行疗效评估。大多数专家认为，这种评估必须在治疗结束后至少一个月以后进行，以减少假阴性结果。轻、中度慢性胃炎患者可在治疗结束后采用非侵入性试验进行疗效评估。对于老年患者来说，$^{13}$C 尿素呼气试验的敏感性、特异性、准确性显著高于血清学检查（抗幽门螺杆菌 IgG 抗体）。粪便幽门螺杆菌抗原（HpSA）检测也是一种有潜力的根除治疗后评估的方法。粪便 HpSA 检测简单易行，快捷，不需要昂贵的设备。对于体质虚弱的老年患者来说，粪便 HpSA 检测的准确性低于$^{13}$C 尿素呼气试验的准确性，因受到抗生素与衰老的影响使其阳性率下降。一项老年医学研究报告，在没有认知障碍、伤残、并发其他疾病及治疗影响的情况下，HpSA 检测与$^{13}$C 尿素呼气试

验的治疗后再诊断准确率分别为 91%和 92%。

**(十)其他非侵入性试验**

血清胃蛋白酶Ⅰ、Ⅱ(sPGⅠ、sPGⅡ)的水平在 *H. pylori* 感染所致的非萎缩性胃炎中呈上升趋势。同时患有胃溃疡和十二指肠溃疡患者的 sPGⅡ水平较高,而且 sPGⅡ水平与炎症的严重程度相关。研究发现,根除幽门螺杆菌之后 sPGⅡ水平显著下降。血清胃蛋白酶原水平监测老年消化性溃疡的临床作用有待确定。

**(十一)消化性溃疡治疗方案**

1. 根除幽门螺杆菌治疗　目前全球达成共识,根治幽门螺杆菌的一线治疗方案为三联疗法,即一种 PPI(每日 2 次),加克拉霉素(500mg/d,每日 2 次),再加阿莫西林(1g/d,每日 2 次)或甲硝唑(500mg/d,每日 2 次),疗程至少 7d。评估老年人抗幽门螺杆菌治疗效果的临床试验证明,以 PPI 为基础的三联疗法治疗一周,其疗效和耐受性都很好。其中少于 13%的病人报道有不良反应,少于 6%的病人因不良反应(表 91-7)中断治疗。在老年患者中,将 PPI 的频次由每日 2 次减为每日 1 次,并不影响三联疗法的治愈率。除外肾功能的影响,年龄可以独立影响克拉霉素的药动学分布,所以采用以 PPI 为基础的包括克拉霉素在内的三联疗法对老年人进行疗效评估,即低剂量克拉霉素(250mg/d,每日 2 次)联用一种 PPI 和阿莫西林(标准剂量:1g/d,每日 2 次)或甲硝唑(400mg 或 500mg/d,每日 2 次)。试验结果证明:克拉霉素低剂量(250mg/d,每日 2 次)与标准剂量(500mg/d,每日 2 次)的治愈率和耐受性无明显差异。研究结果建议,老年人的三联疗法方案应包括低剂量的 PPI、克拉霉素,同时联用标准剂量的阿莫西林或甲硝唑,以获得较高的治愈率和良好的耐受性。如果将疗程由 7d 增加为 14d,可提高幽门螺杆菌的根除率。但是,目前还没有研究对三联疗法尤其是老年人三联疗法的 2 周疗效进行评估。依从性低和抗药性是治疗失败的两个主要原因。阿莫西林的原发耐药性并不多见,但克拉霉素的耐药性在大部分欧洲国家和美国已接近 10%。甲硝唑的耐药性介于 20%~30%,多见于女性和发展中国家的患者。有一种共识意见认为,当克拉霉素和甲硝唑的耐药性分别低于 15%和 40%时,可用于根除幽门螺杆菌治疗。意大利东北部的一项多中心研究表明(研究对象的年龄介于 25—90 岁),甲硝唑的原发耐药性为 15%,克拉霉素为 1.8%,没有显著的年龄差异。由于根治失败常与抗生素继发耐药性有关,所以理想的再治疗应以药物敏感性为依据。由于较难获得药物敏感性的数据资料,所以以铋剂为基础联合高剂量甲硝唑的三联疗法,再加入 1 种 PPI 或 1 种 $H_2RAs$ 的四联疗法,被作为二线治疗方案。还有一种无需药敏试验的复治方法,即以 PPI 为基础的三联疗法一个疗程,避免使用先前所使用的抗生素,因为机体可能已经对用过的抗生素产生耐药性。如果治疗之初即采用以克拉霉素为基础的治疗方案,如果没有铋剂,建议改用 PPI-阿莫西林或四环素-甲硝唑的复治方案。目前,还没有其他可能的治疗方案在老年人中的临床研究,包括利福布汀、新型喹诺酮类及益生菌在内的根治方法。

**表 91-7　评估在老年患者中以 PPI 为基础的三联疗法治疗 1 周的临床试验结果**

| 三联疗法 | 病人(n) | 根治 Hp | | 中途退出(%) | 不良反应(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ITT(%) | PP(%) | | |
| PPI+C+M or T | 296 | 88.2 | 90.9 | 3.0 | 3.4 |
| PPI+A* +C | 253 | 84.2 | 89.1 | 5.5 | 7.1 |
| PPI+A* +M | 154 | 79.8 | 83.7 | 4.5 | 7.1 |

ITT. 意向治疗分析;PP. 符合方案分析;PPI. 质子泵抑制药,如,奥美拉唑(20mg/d,每日 2 次),兰索拉唑(30mg/d,每日 2 次),或泮托拉唑(40mg/d);C. 克拉霉素(250mg/d,每日 2 次);M. 甲硝唑(250mg/d,每日 4 次或 500mg/d,每日 2 次);T. 替硝唑(500mg/d,每日 2 次);A. 阿莫西林 *(1g/d,每日 2 次或 500mg/d,每日 3 次)

(引自 Pilotto A,Franceschi M,Perri F,et al. Treatment options for Helicobacter pylori infection in the elderly. Aging Health,2006,2:661-668.)

2. NSAIDs溃疡的治疗及预防 NSAIDs或阿司匹林引起的消化性溃疡，通常在PPI治疗4～8周后痊愈。如果停用NSAIDs或阿司匹林，溃疡愈合率更高。目前，对于那些NSAIDs相关性溃疡痊愈的患者在停用NSAIDs后是否继续服用抗酸药物维持治疗还没有共识意见。如何预防老年人NSAIDs或阿司匹林引起的消化性溃疡，可参考以下预防策略(表91-8)。

表91-8 老年人NSAIDs溃疡的预防策略

| 预防策略 |
| --- |
| 1. 鉴别高危病人 |
| 上消化道症状 |
| 消化性溃疡病史及出血史 |
| 老年人 |
| 残疾 |
| 并发其他疾病 |
| 结合用药(口服类固醇、抗血小板药、华法林) |
| 2. 减小NSAIDs的剂量及使用损伤性较小的NSAIDs |
| 3. 使用昔布类药物 |
| 4. 同时使用胃黏膜保护药 |
| 5. 根除幽门螺杆菌 |
| 6. 宣传教育 |

(1)鉴别高危病人：目前，减少高危病人的溃疡复发和(或)并发症的策略被认为是经济有效的。因此，当使用NSAIDs或阿司匹林治疗时，确定哪些人群属于消化性溃疡的高危人群就显得尤为重要。有上消化道症状，消化性溃疡病史和(或)出血史；老年人；残疾，并发其他疾病；用药方法，尤其是口服类固醇类药、抗血小板药、华法林会增加NSAIDs溃疡和(或)并发症的发病率。因此，综合性的老年医学专业鉴定对老年患者的多风险评估是非常有意义的。

(2)减少NSAIDs用量和使用损害性较小的NSAIDs：发生消化性溃疡及其并发症的危险性与NSAIDs和COX抑制药的剂量直接相关。血浆半衰期短的NSAIDs比血浆半衰期长的NSAIDs引起上消化道损伤的危险性小。但是，即使排除半衰期，药物的缓释成分也会增加并发症的发生风险。

(3)使用选择性环氧化酶2抑制药(Coxibs)：选择性环氧化酶(COX)2抑制药和传统的NSAIDs一样，可有效缓解骨关节炎患者的疼痛和炎症。上市后的观察研究发现，与传统NSAIDs相比，Coxibs可减少老年患者的溃疡并发症。但是如果同时服用阿司匹林，它优于NSAIDs的胃肠道安全性则消失。但对于需要抗感染治疗的高危病人，即既往有NSAIDs溃疡或出血的老年病人，使用塞来昔布不比NSAIDs双氯芬酸和PPI奥美拉唑联合治疗更安全。但是，塞来昔布联合PPI预防消化性溃疡及其并发症的效果优于单用昔布类药物。由于选择性COX-2抑制剂同传统NSAIDs一样，对心血管系统和肾脏可产生不良反应，所以用药前谨慎评估老年病人的情况。

(4)胃黏膜保护药物：有关胃黏膜保护药物的Meta分析报道，米索前列醇和PPI防治胃十二指肠损伤的效果优于$H_2$受体拮抗药的效果。与PPI和安慰剂相比，米索前列醇的有效剂量(200μg/d，每日4次)有明显的不良反应，尤其是腹泻。PPI可有效防治急性或慢性服用NSAIDs引起的胃十二指肠损伤(图91-10)。同样，除外幽门螺杆菌感染，PPI可有效防治老年人低剂量阿司匹林抗血小板治疗引起的消化性溃疡及其并发症。

(5)根除幽门螺杆菌治疗：NSAIDs和幽门螺杆菌感染是老年人消化性溃疡和胃十二指肠出血的两个独立危险因素。对于长期服用NSAIDs的幽门螺杆菌感染阳性的病人，根治幽门螺杆菌能显著减少6个月内消化性溃疡的发生率。然而，对于老年高危病人来说，PPI伴随NSAIDs治疗比单纯根除幽门螺杆菌治疗能更有效地减少因急慢性服用NSAIDs所引起的胃十二指肠损伤。此外，根除幽门螺杆菌之后，用PPI维持治疗可有效预防老年患者的溃疡出血。研究结果表明，根治幽门螺杆菌是一个行之有效的方法，但对于幽门螺杆菌感染阳性，同时服用NSAIDs和阿司匹林的老年病人，仅根治幽门螺杆菌以防治胃十二指肠损伤是不足以预防严重胃十二指肠黏膜损伤出现的。

(6)宣传教育：预防NSAIDs不良反应的关键措施是停用NSAIDs。一项加拿大的研究报告，约37%的老年骨关节炎患者不需要使用

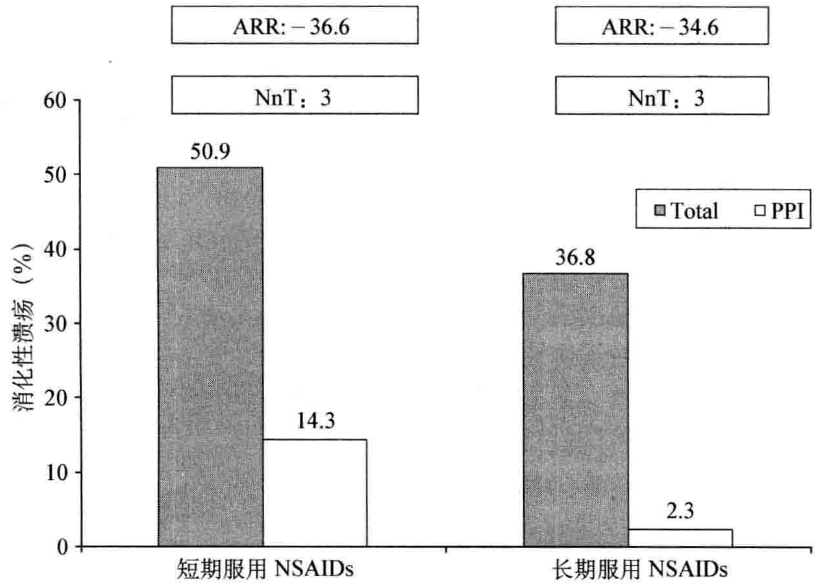



**图 91-10　应用 PPI 治疗后消化性溃疡的绝对危险度减少率（ARR）及同时合并急慢性服用 NSAIDs 和（或）阿司匹林的老年病人的需治疗人数（NnT）**（引自 Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20:1091-1097.）

NSAIDs 治疗。同样，一项美国的研究报告，老年病人中近 50％的 NSAIDs 处方是不合理的。对处方药物的替换进行有效干预后，发现患者尤其是老年患者 NSAIDs 的使用率有所下降。对 NSAIDs 使用者，包括普通医疗的病人进行护理干预后，发现病人使用 NSAIDs 明显减少。研究发现，参加了美国"生活质量改善计划"（该计划就 NSAIDs 的毒副反应向病人及护理人员进行宣传教育）的老年人，其消化性溃疡的 1 年再入院率和死亡率明显下降。

**（十二）非 NSAIDs、非 HP 消化性溃疡**

抑酸治疗仍然是促进溃疡愈合的基础：标准剂量的 PPI，十二指肠溃疡患者至少服用 4 周，胃溃疡患者至少服用 8 周。一般来说，病人对治疗反应良好，目前，还没有证据支持对非复杂性原发性溃疡需要长期大剂量的抑酸治疗。对于治疗效果不理想的老年病人，应检查其病理生理方面的潜在原因，如依从性、胃酸分泌过多或使用其他损伤性药物。

**（十三）出血性溃疡**

流行病学研究报道，65 岁以上消化性溃疡患者的溃疡出血率在过去的 10～15 年呈上升趋势（图 91-11）。对美国老年人的研究表明，高龄（80 岁以上）、日常活动需要器械辅助、并发其他疾病、使用多种药物与溃疡出血再入院密切相关。最新的 Meta 分析显示，急性出血性溃疡的最佳治疗方法是内镜治疗[温型探针、激光凝固和（或）注射血管活性药物]结合 PPI 治疗。这些治疗方法可降低再出血率及手术率，但是，并没有改善长、短期死亡率（表 91-9）。因此，综合性的老年医学专业鉴定对死亡率的预测非常有价值。研究发现，对老年人的一般情况及受损部位的严重性进行多方位评估是预测这种严重临床事件转归的关键所在。

表 91-9 出血性溃疡的 PPI 疗法和内镜止血效果

| | 再出血 | 外科手术 | 死亡率 |
|---|---|---|---|
| 内镜＋PPI vs. 单用 PPI | 0.2(0.09～0.4) | 0.17(0.06～0.4) | NS |
| 内镜＋PPI vs. 单用内镜 | 0.5(0.37～0.7) | NS | NS |
| 内镜＋PPI 胶囊 vs. 输注 | NS | NS | NS |
| 内镜后 PPI vs. 单用内镜 | 0.52(0.4～0.7) | 0.53(0.35～0.8) | NS |
| 口服 PPI | 0.32(0.2～0.5) | 0.38(0.2～0.6) | NS |
| 静脉注射 PPI | 0.57(0.4～0.7) | 0.67(0.5～0.9) | NS |

(引自 Andriulli A, Annese V, Caruso N, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 207-219 and Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. BMJ, 2005, 330: 568-570.)

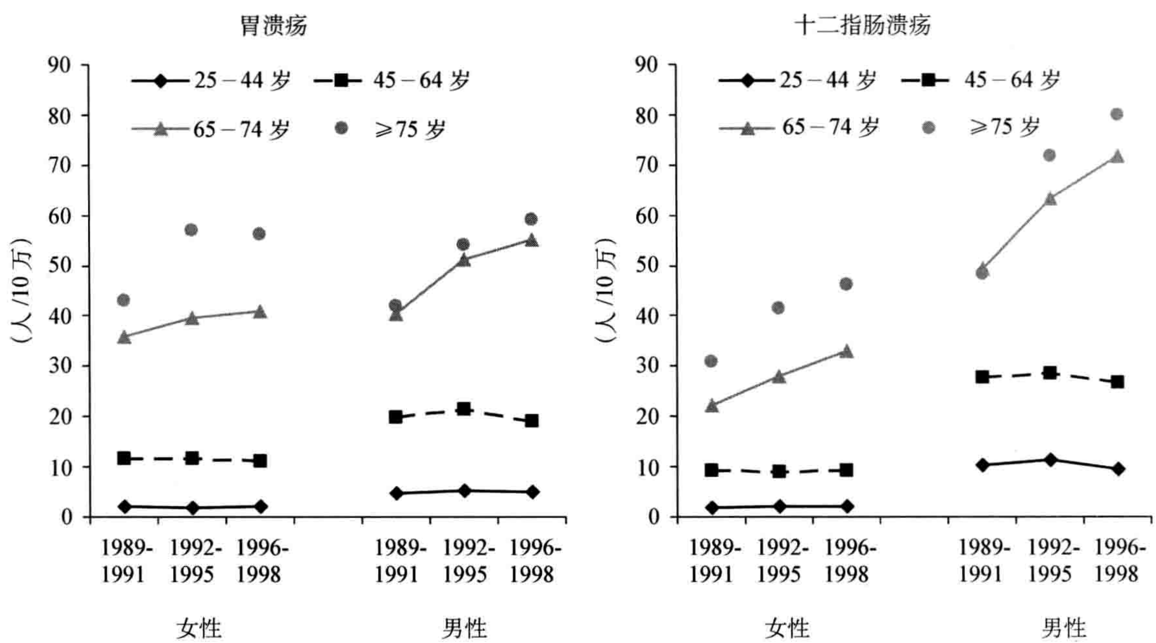



图 91-11 英格兰 1989－1998 年消化性溃疡出血的平均年龄标准率(引自 Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. Gut, 2002, 50: 460-464.)

## 三、食管肿瘤

### (一)食管癌

食管癌的组织学分类主要有鳞状细胞癌和腺癌两种。鳞状细胞癌的发病率在过去 10 年中无明显变化，但腺癌的发病率呈明显上升趋势。

1. 鳞状细胞癌　食管鳞状细胞癌占胃肠道恶性肿瘤的 5%～7%。美国年发病率为 3～4/10 万。鳞状细胞癌的发病率随着年龄的增长而上升，多见于 60－70 岁的老年男性。鳞状细胞癌的危险因素包括饮酒、吸烟、腐蚀性食管损伤、慢性食管狭窄、贲门失弛缓症、鼻咽部鳞癌、胃次全切除术和人乳头瘤病毒(HPV)感染(表 91-10)。与其他人群相比，老年黑种人的发病率和病死率较高。当肿瘤生长引起食管狭窄，侵入局部组织或发生转移时，病人才会出现食管癌症状。吞咽困难是最常见的症状，其他临床症状包括咳嗽和(或)窒息感(肿瘤侵入支气管树)，声音嘶哑(肿瘤

表 91-10 食管癌的危险因素

| 鳞状细胞癌 | 腺癌 |
|---|---|
| 60—70岁 | 50—60岁 |
| 贲门失弛缓症 | Barrett 食管 |
| 酗酒 | 胃食管反流病 |
| 黑种人 | 高加索人 |
| 男性 | 男性 |
| 高淀粉饮食，缺乏新鲜蔬菜水果 | |
| 服用碱性液体 | |
| 普卢默-文森综合征(缺铁性吞咽困难) | |
| 既往头颈部的鳞癌 | |
| 放射治疗 | |
| 吸烟 | |

侵入喉返神经)，或呕血(肿瘤侵入主动脉或形成主动脉-食管瘘)。溃疡性肿瘤可引起吞咽痛。由于食欲缺乏和体重下降等症状的出现早于吞咽困难，因此查体时发现病人多伴有营养不良和脱水的情况。肿瘤转移可引起骨痛。

2. 腺癌 在过去的十多年中，食管腺癌以惊人的速度增长，已达食管癌的50%以上。食管和胃贲门部腺癌的年发病率为5.1/10万。与鳞癌不同，腺癌高发于老年白种人。继发于长期的反流性疾病的Barrett食管，是腺癌最重要的独立危险因素(表91-10)。Barrett食管患者腺癌的发病率是一般人群的30～125倍。Barrett食管患者腺癌的年发病率为0.2%～2.1%。

腺癌的临床表现与鳞状细胞癌类似，营养不良、瘘管和侵入喉返神经较少见，而肿瘤侵入胃、膈和肝则较多见。80%以上的肿瘤位于食管下段。腺癌的诊断、治疗及预后与鳞状细胞癌相似。由于内镜的广泛使用，腺癌的早期诊断率高于鳞状细胞癌的早期诊断率。

**(二)诊断**

内镜检查结合活检和细胞学检查是确立诊断的最佳方法。食管癌病变部位多位于食管的中段和(或)下段。大多数病变为边缘隆起的中心性溃疡，侵入食管腔内。然而，早期病变不明显，不易与正常组织鉴别。Lugol碘液或甲苯胺蓝活体染色有助于发现病变黏膜。食管钡剂X线检查可显示肿瘤，但检出早期肿瘤的敏感性较低。胸腹部CT扫描可以评估病变的范围及找出转移灶。但是，用CT扫描判断肿瘤浸润深度(T)和局部淋巴结转移(N)的敏感性和特异性较低。超声内镜优于CT扫描，可准确预测70%～80%患者的肿瘤浸润深度(T)和淋巴结转移情况(N)。

**(三)治疗**

食管癌通常在确诊时病灶已发生转移，由于缺乏有效的方法清除转移灶，大多数病人无法治愈。早期治疗方法包括外科手术、放射治疗、化学治疗，以及三种方法的联合治疗。鳞状细胞癌和腺癌的治疗方法相似，存活率都较低。食管癌的治愈率仍低于10%。肿瘤的分期决定了食管癌的治愈率和存活率。老年患者，尤其是白种人，应筛查Barrett食管，如发现有Barrett食管，应通过内镜监测，PPI进行强效抗反流治疗。然而，PPI治疗同抗反流手术一样，促进Barrett食管上皮细胞恢复或预防食管癌的效果还不确定。食管癌随诊，同其他黏膜(如小瘤或溃疡)活检一样，用大活检钳在Barrett食管区域四个象限每隔2cm取一块活检组织。如果活检结果阴性，应在1年内复查内镜，之后每2～3年复查一次内镜。如果活检结果为低度或者不能确定的异型增生，复查的时间间隔由1年缩短为6个月，之后每1年复查1次。如果活检结果为重度异型增生，应在1个月内复查内镜。如果两位病理专家都证实为重度异型增生，应采取食管切除术或每3个月复查1次内镜。内镜烧灼治疗，如光动力疗法、激光疗法、氩凝固术和多极电凝术的疗效显著，尤其适用于不适合手术的病人(表91-11)。

表 91-11 Barrett 食管的内镜监测

| 异型增生 | 内镜检查 |
|---|---|
| 无 | 至少2次内镜检查阴性后，每2～3年复查1次内镜 |
| 轻度 | 6～12个月，1年1次(异型增生无加重的情况下) |
| 重度 | 组织学确认<br>局灶：3个月<br>多灶：食管切除或内镜下部分切除 |

(引自 Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 1998, 93:1028-1032.)

早期癌症，即局限于黏膜层和黏膜下层的癌症，可通过食管切除术治疗。但事实上，食管癌被发现时多已处于晚期，其治疗效果并不理想。对于癌变仅限于黏膜层但不宜手术治疗的浅表癌患者，可通过电烙术、氩凝固术、激光疗法或光动力疗法行内镜下黏膜切除术或部分黏膜切除术。手术治疗、放射治疗、化学治疗结合的综合治疗可以延长晚期食管癌患者的生存期。与腺癌不同，鳞癌对放射治疗非常敏感。大多数病人放射治疗效果明显，但效果较短暂，平均约 3 个月。最常用的化疗方案是顺铂联合氟尿嘧啶，可使 20%～40% 的患者病情好转，但存活率无明显改善。

如果食管癌已经发生转移，主要采取姑息治疗。吞咽困难的姑息治疗措施包括食管扩张术，食管内支架置放术，或内镜下肿瘤切除术。食管癌 TNM 分期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期的 5 年生存率分别为 60%、31%、20%、4.1%。

**(四)良性肿瘤**

良性肿瘤很少见，不到食管肿瘤的 1%。平滑肌瘤是最常见的食管良性肿瘤。食管平滑肌瘤可引起吞咽困难和胸骨后疼痛，但大多数患者无临床症状。如患者出现症状，建议手术切除。其他良性肿瘤有鳞状细胞乳头状瘤、食管息肉和颗粒细胞瘤。

## 四、胃　癌

**(一)流行病学**

胃癌高发于中老年人，2001 年美国新确诊病例 21 700 例。从全球来看，胃癌仍然是位居肺癌之后的第二大恶性肿瘤。胃癌的发病率具有显著的世界差异性：工业化国家的胃癌发病率呈下降趋势；而在发展中国家，胃癌很常见，并且趋于年轻化。远端胃腺癌多见于亚、非地区人群，贲门癌和胃底部癌多见于白种人，并且胃癌的发病率以惊人的速度增长。腺癌占胃恶性肿瘤的 90%，淋巴瘤约占 5%。通常采用 Lauren 分类法将腺癌分为：①肠化生，癌细胞形成腺体样结构；②弥散型，癌细胞侵入胃壁，胃黏膜改变轻微，以致内镜难以诊断。尽管对胃癌的病因学和发病机制的研究成果显著，但其病死率仍然很高，只有不到 10%的病人在确诊后存活期超过 5 年。胃癌的发病风险与年龄密切相关。胃癌患者的平均年龄约 72 岁，20 世纪 90 年代初期，25%的新确诊患者的年龄超过 80 岁。

**(二)病因及危险因素**

恶性贫血及萎缩性胃炎会增加胃癌的发病风险。同样，已经得到证实，良性溃疡手术如胃部分切除术与胃癌(此类胃癌多已潜在 15～30 年)有关。手术后并发的残胃炎很常见，通常与胆汁反流有关。尽管组织学形态不同，但恶性贫血和残胃炎具有共同的病理生理改变，即胃酸减少。胃癌和胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤(黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤)与幽门螺杆菌感染有关，并且幽门螺杆菌已被国际癌症研究署(IARC)列为Ⅰ级致癌物质。对于具有遗传素质的人来说，幽门螺杆菌感染会诱发一连串的病变以致最终形成肿瘤。研究报告，炎症诱发的过度增殖使胃黏膜的遗传性不稳定，以致胃黏膜对炎症和细菌产物释放的毒性物质的抵抗力减弱。最主要的病理生理改变包括胃萎缩和胃酸减少。胃酸减少导致细菌过度生长，从而加重炎症反应，最终导致含氮的致癌物质产生。饮食中盐含量过高，缺乏新鲜的蔬菜水果容易引起恶性病变(表 91-12)。长期感染幽门螺杆菌是重要的发病原因。萎缩性胃炎和幽门螺杆菌感染在老年病人中非常普遍。大部分研究表明，胃黏膜的萎缩性改变与幽门螺杆菌感染有关，而不是与年龄相关。对患有萎缩性胃炎和幽门螺杆菌感染的老年男性患者进行前瞻性研究，在根除幽门螺杆菌治疗前 7.5 年，平均萎缩及

**表 91-12　胃癌的危险因素**

| 危险因素 |
| --- |
| 男性 |
| 老年人 |
| 感染幽门螺杆菌 |
| 摄入含有亚硝酸盐和硝酸盐类的食物 |
| 吸烟 |
| 胃部既往手术史 |
| 直径>1cm 的腺瘤性息肉 |
| 家族性腺瘤性息肉病(基因 brca-1 和 brca-2 发生变异) |
| 遗传性弥散型胃癌 |
| 萎缩性胃炎 |
| A 型血 |
| 环境中的粉尘、石棉、镍 |
| 肥胖 |

肠化生积分都无明显改变。可是，根除幽门螺杆菌之后，炎症、萎缩性改变及肠化生等病变得到显著改善。研究结果发现，根除幽门螺杆菌可以治疗重度萎缩性胃炎，老年人也是如此。

**(三)临床特征**

当病人出现临床症状时，多提示胃癌已处于晚期。在西方国家，常见的主要症状有腹痛伴随体重下降、恶心、呕吐、食欲缺乏和吞咽困难。这些症状大部分是非特异性的，在老年患者患有其他疾病时也可出现。研究表明，40%的就诊病人出现症状不到3个月，60%的就诊病人出现症状达3个月或更长，20%的就诊病人出现症状达1年之久。胃癌的临床症状出现较晚，这或许可以解释为什么其预后差到只有10%的病人存活期可以超过5年。临床表现主要取决于肿瘤的解剖学位置。胃底和胃体部的大肿瘤可仅表现为隐血。相反，胃窦部的肿瘤会使胃排空延迟，早期引起饱胀不适，食欲缺乏，最终导致胃排空障碍。贲门区的肿瘤可能会影响远端食管，引起吞咽困难。

**(四)诊断**

晚期胃癌的诊断并不困难，但很多需要较高的可疑指数：详尽的病史和仔细的体格检查非常重要。通常体格检查的特异性不高，甚至晚期胃癌并没有特异性体征。小细胞低色素性贫血是最常见的表现，并且可能有大便隐血阳性，隐血试验不能确定出血部位，因此在老年人中不是最佳的诊断实验。在诊断胃癌方面，上消化道内镜检查比X线钡剂检查更准确。内镜检查可以近距离地检查黏膜组织，即易发生早期胃癌的地方。多部位活组织检查对诊断非常重要，因为前面已经提到胃萎缩和肠化生在老年病人中非常常见。同时，也不能忽视异型增生，因为异型增生可提示有恶性变的危险，或者是附近存在恶性肿瘤。目前，钡剂检查只用于界定肿瘤范围或鉴别胃肠瘘。超声检查有助于评估胃癌的范围，可以检出淋巴结病，尤其在检查癌症肝转移方面更有价值。大部分研究表明，超声内镜界定肿瘤浸润(浸润胃自身)深度的准确率可达90%。超声内镜对胃壁的增厚也很敏感，可以检出弥散的癌灶，识别淋巴结。

**(五)治疗**

年龄本身并不是包括手术治疗在内的创伤性治疗的禁忌证。虽然如此，也必须通过全面的老年医学的专业鉴定来评估手术的风险。

1. *手术治疗和内镜治疗* 手术切除肿瘤仍然是维持胃癌病人长期存活唯一的可行方法，但是只有在肉眼和镜下肿瘤均彻底清除才能实现。较大的、胃镜下已确定的肿瘤可行手术治疗($R_0$切除术)。早期胃癌，可选择激光消融术、光动力学疗法和内镜下黏膜切除术。上述治疗方法避免了手术并发的即刻死亡和长期死亡，但是只适用于癌灶局限于黏膜层，淋巴转移率低的肿瘤。有黏膜病变的患者，必须采取常规内镜观察结合周围黏膜切除的治疗方法。肿瘤侵入黏膜下层后，淋巴转移的可能性增大，黏膜烧灼法不易清除病灶。如果有证据证实肿瘤已侵入黏膜下层，应手术切除肿瘤。如果溃疡型癌组织表现为其他特殊的合并浸润的病变，病理学家难以解释。此外，研究表明，这种溃疡性肿瘤早期就可转移至局部淋巴结，因此治疗这类肿瘤不提倡行内镜下黏膜切除。

2. *化学治疗* 胃癌的存活率低，研究者对其手术后辅助性化疗和手术前治疗(即新辅助疗法)进行了研究。目前还没有证据证实辅助性化疗或新辅助疗法对能够进行手术治疗的病人有效。老年人的心功能和肾功能减退，因此，不能很好地耐受化学治疗，发生不良反应的危险性也增大。因此，老年病人多元损伤为内容的综合性老年医学专业鉴定对评估辅助化疗疗效至关重要。医务人员必须重视化学治疗给病人尤其是老年病人带来的毒副反应、最终入院率以及并发症，从而权衡利弊。

3. *姑息治疗* 大多数老年患者就诊时已处于胃癌晚期阶段，多数病人不愿接受手术治疗，因此如何辅助治疗就显得尤为重要。远端胃包括胃窦部的肿瘤常常发生梗阻。有些病人是由于幽门狭窄造成的，有些病人是由于胃窦部癌组织浸润导致功能丧失和胃排空功能紊乱造成的。促动力药治疗胃出口梗阻的效果并不理想。常见的梗阻症状有呕吐、反胃和迅速的营养衰竭。可采取姑息性外科治疗，包括胃窦切除术，或者更常见的胃肠吻合术。对于局部比较局限的病灶可选择激光手术。食管远端受影响，或肿瘤较大时可出现吞咽困难，通常采用支架术或激光疗法治疗。较大

的肿瘤易发生出血，从而导致慢性失血。尽管手术存在风险，但发生出血时，多选择手术治疗。另一种方法，采用钕钇铝榴石激光缩小肿瘤，但此技术治疗慢性失血的效果尚存争议。大多数晚期胃癌病人可出现营养问题，体重下降最常见。癌组织广泛浸润破坏了胃的顺应性，导致病人早期出现饱胀不适和食欲缺乏。此外，晚期胃癌可对代谢产生较大的影响，如恶病质和肌肉萎缩。部分病人通过放射治疗病情得到改善，但腺癌通常对放疗不敏感。临终关怀、有组织的姑息性照顾和疼痛治疗，对改善病人状况发挥了重要作用。

## 参考文献


[1] Andriulli A, Annese V, Caruso N, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 207-219.

[2] Barkun A, Bardou M, Marshall JK; Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med, 2003, 139: 843-857.

[3] Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg, 2005, 241: 27-39.

[4] Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. Gastroenterology, 2007, 132: 498-506.

[5] Gee DW, Rattner DW. Management of gastroesophageal tumors. Oncologist, 2007, 12: 175-185.

[6] Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. Drugs Aging, 2007, 24: 121-131.

[7] Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc, 2007, 82: 286-296.

[8] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: theMaastricht Ⅲ Consensus Report. Gut, 2007, 56: 772-781.

[9] Pilotto A, Ferrucci L, Scarcelli C, et al. Usefulness of the comprehensive geriatric assessment in older patients with upper gastrointestinal bleeding: a two-year follow-up study. Dig Dis, 2007, 25: 124-128.

[10] Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. J Am Geriatr Soc, 2006, 54: 1537-1542.

[11] Pilotto A, Franceschi M, Perri F, et al. Treatment options for Helicobacter pylori infection in the elderly. Aging Health, 2006, 2: 661-668.

[12] Pilotto A, Malfertheiner P, Holt PR, editors. Aging and the gastrointestinal tract. Interdisciplinary Topics in Gerontology. Karger AG Press, Basel, Switzerland: 2003, 32: 1-218.

[13] Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. Am J Gastroenterol, 2000, 95: 368-373.

[14] Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3: 80-89.

# 第 92 章　常见大肠疾病

原著　Leon S. Maratchi, David A. Greenwald
译者　严　祥　刘　蓉



在美国，老年人群中因胃肠道疾病，特别是大肠疾病而就诊或住院以及由此类疾病而导致的医疗费用在医疗卫生保健中占有相当大的比重。老年人不仅大肠疾病发病率高，而且这类疾病在老年人中的临床表现、并发症及治疗策略都与年轻患者有诸多不同。本章将重点讲述各种大肠疾病的诊断和治疗，其中包括大肠憩室症、艰难梭菌相关性腹泻、显微镜下结肠炎、结肠缺血、息肉、结肠梗阻和下消化道出血。

老年患者胃肠道疾病的诊断对内科医生提出了新的挑战。首先，老年患者通常同时合并多种其他系统疾病，而且有些疾病如老年痴呆、抑郁症等会影响医患之间的充分交流与沟通。其次，老年患者往往同时服用多种药物。这些药物以及可能带来的副作用往往会使临床症状及体征变得不典型，从而使治疗变得更加困难。最后，老年人大肠疾病的症状也可能出现在其他疾病中，这点与青年患者有所不同。因此，老年病医生在诊治老年患者时一定要充分考虑到这些因素。

## 一、诊断实验

老人消化系统疾病的症状往往不典型，因而易被误诊。例如，便秘在青年人中可能会是肠易激综合征的临床症状，然而在老年人中便秘却可能是梗阻性病变的预兆。青年人的直肠出血大部分来自于痔或炎症性肠病，然而在老年人中，直肠出血大部分则是源于憩室病或结肠癌。所以对便秘患者，特别是老年患者收集完整而详尽的病史至关重要。另外一些微小的临床症状或体征有时会被误认为人体老化的表现。鉴于体格检查和一些实验室检查包括肝功能检测并不受老年化影响，因此，这些检查中的任何异常发现都应视作疾病状态而予以评估，而不应误认为是与老年化有关的改变（表 92-1）。

### （一）内镜检查

1. 结肠镜检查　老年患者进行结肠镜检查安全可行，患者通常耐受良好。有数项研究对 80 岁以上老年人接受择期或急诊结肠镜检查的适应证及结果进行了研究，结果表明，这些高龄患者进行内镜检查是安全的，因此高龄不是内镜检查的禁忌证。更重要的是老年人结肠镜检查的阳性结果检出率相对较高。

充分的肠道准备对于成功进行结肠镜检查至关重要。老年人的肠道准备需要小心进行。用标准剂量的含有聚乙二醇的肠道清洗液（PEG-ELS）对老年人进行肠道准备通常耐受良好，而且在超过 95%的病例中，肠道清洁要求均达到满意程度。除 PEG-ELS 外，含磷酸钠溶液的高渗性缓泻药同样可以用于肠道准备。但在部分病人中，该类肠道清洗液会导致体液重新分布、电解质紊乱，甚至造成肾损害。因此，磷酸钠溶剂性缓泻药在老年人，特别是那些合并有心肾疾病的人群中需要谨慎使用。

大多数结肠镜检查是在清醒镇静状态下进行的。结肠镜检查通常使用苯二氮䓬类（咪达唑仑或地西泮）和麻醉药（哌替丁或芬太尼）的化合物或者例如丙泊酚之类的短作用麻醉药进行镇静。老年人对消化道内镜检查的镇静药较为敏感，给药剂量不宜过大并且应严密监测心肺功能。然而，年龄本身并不是不良事件发生率的主要决定性因素。快速或者大剂量使用麻醉药比年龄本身更容易导致并发症的发生。

表 92-1 相同的下消化道症状在不同年龄患者中可能源于不同的疾病

| 症状 | 青年患者 | 老年患者 |
|---|---|---|
| 直肠出血 | 痔<br>炎症性肠病<br>结肠息肉 | 憩室病<br>血管扩张症<br>结肠癌 |
| 便秘 | 肠易激综合征 | 梗阻性肠道疾病 |
| 肛门狭窄 | 炎症性肠病 | 肠道新生物(肿瘤)<br>放射损伤 |

2. *超声内镜(EUS)* EUS 可以被用于诊断和监控肛门直肠疾病。EUS 利用连接在内镜探头里发射出来的高频超声波来检测直肠壁各层、内外肛门括约肌及骨盆底肌肉结构。ESU 还有助于评估大便失禁患者肠道结构。另外 EUS 也常被用于直肠肿瘤的分期，并有助于判断肿瘤浸润深度和淋巴结累及情况。在做超声内镜的同时可以利用定位细针穿刺直接取到组织标本。

**(二)X 线肠道对比研究**

大肠 X 线对比研究通常是先给病人进行充分的肠道准备，然后给予肠道造影剂如硫酸钡，从而使之在结肠黏膜表面覆盖形成一薄层造影剂进而在 X 线下显影。钡剂灌肠可以采用仅用钡剂的单重造影或气钡合用的双重造影。单重对比法通常适用于结肠狭窄、结肠瘘管、梗阻或憩室炎的诊断，而结肠气钡双重对比造影则普遍被用于诊断息肉或其他黏膜病变。

气钡双重对比造影在结肠癌筛查中的作用目前尚无定论。很多专家认为结肠镜是诊断结肠癌的金标准。在老年人群中结肠镜安全可行，且已被广泛应用。然而，如怀疑患者结肠有狭窄或患者有肠道梗阻，或者高度怀疑有梗阻而进行结肠镜检查不安全时，气钡双重对比造影检查是理想的首选方法。

**(三)CT 结肠成像技术**

CT 结肠成像(虚拟结肠镜检查)是一种 X 线影像技术。它用螺旋 CT 和图形软件共同构建结肠三维图像。这种技术原为结肠息肉的诊断而开发。初步临床试验表明，CT 结肠成像对于＞5mm 息肉的检出率与结肠镜相同。目前该项技术对于结肠息肉的诊断价值尚有争论，特别是遇到＜5mm 的结肠息肉时该技术与结肠镜哪个更为有效尚无一致意见。当然检查者对于息肉的重要性的认识不一也使他们采用不同的方法。尽管如此，CT 结肠成像将在结肠癌诊断方面发挥越来越重要的作用。

然而 CT 结肠成像技术存在许多局限性。首先，它与纤维结肠镜一样，需要充分的肠道准备。其次，在 CT 结肠成像受检者中有 10%～30%的息肉或其他异常病变检出率，而这一部分患者仍需要再次接受纤维结肠镜进行切除治疗。此外，除了结肠病变外，CT 结肠成像技术通常会意外地发现一些结肠外病变，如胆囊、肝、肾、肾上腺等部位的异常病变，这些都需要进一步行侵入性检查进行评估。

## 二、憩室病

结肠憩室是指结肠壁上发生突出肠壁的憩室样病变。严格来讲，因为结肠憩室不包含肌层，而仅仅由黏膜层和黏膜下层形成疝，所以它实际上是假憩室。憩室病在西方社会被越来越多的为人们所认识，并被认为是一种老年病。在 50 岁以上人群中大约有 1/3 存在憩室病，80 岁以上则有 2/3存在憩室病。尽管憩室可以发生在结肠任何部位，但在西方国家，憩室更容易发生在左半结肠，尤其是乙状结肠。

**(一)病理生理学机制**

在结肠憩室病的发病机理中存在三个潜在的因素。第一，结肠动力的改变增加了各结肠段的腔内压力。而腔内压增高则容易使肌层薄弱区域出现突出的囊袋。第二，低纤维膳食的摄入容易导致憩室病的出现。因为，大便重量减少和大便转运减慢更容易使结肠腔内压增高。第三，伴随年龄增长，结肠肌层结构变得逐渐薄弱，憩室更加容易形成。

**(二)无症状性憩室病**

憩室病通常是患者在因其他疾病而做肠道 X 线检查或结肠镜检查时无意中发现的。对这类病人并不需要治疗或随访。大样本调查研究显示，大量高纤维膳食摄入可以防止憩室病并发症的发生。尽管尚无前瞻性随机研究结果的证实，但高纤维素低脂肪的膳食似乎是合理的，其不仅对健康的其他方面有益，同时也潜在地降低了憩室病

并发症的发生。

**(三)痛性憩室病**

一些憩室病患者存在左下腹疼痛，但是检查时却发现不了明显的炎症，这些患者可能患有痛性憩室病。疼痛通常位于左下腹，为抽搐样疼痛，可同时伴有腹泻与便秘，以及病变相应位置的压痛。这种疼痛通常在进食后加重，排便或排气后消失。痛性憩室病的症状经常与肠易激综合征并存，因此痛性憩室病被认为是肠道功能异常综合征的一种。在这类病人的鉴别诊断中，还应考虑到其他的能引起左下腹疼痛病变，如憩室炎、结肠梗阻及嵌顿性疝。

**(四)憩室炎**

憩室炎是指憩室伴有炎症及感染，它是憩室病最常见的临床表现。对憩室病随访10年发现，有10%～25%的患者发生憩室炎，但只有不到20%的患者需要住院治疗。憩室发生炎症的过程与阑尾炎形成过程有相似之处：粪便卡在憩室颈部产生梗阻，最终导致大小不同的憩室穿孔，继而出现发热、白细胞增多、反跳痛等一系列临床表现。不过在老年憩室炎患者中这些典型的临床表现往往缺如，所以在这类患者中如果怀疑憩室炎，就需要深入细致地检查。

当临床怀疑憩室炎时，进行腹部和骨盆CT扫描通常可以确诊，而结肠周围脓肿是否存在对于诊断并非必需。结肠镜或钡剂灌肠检查应该在炎症改善后进行，因为早期行上述检查可以增加结肠穿孔的风险。若患者伴有严重疼痛、恶心、呕吐，则需要住院接受静脉滴注抗生素治疗。大部分憩室炎患者病情可以在48～72h缓解，维持5～7d的口服抗生素并逐渐进食的治疗方案就足够了。部分症状相对较轻和能够耐受进食的患者可以在严密监护下在门诊给予口服抗生素及肠道休息等处理。鉴于多数老年患者病情复杂，并发症发生率高，对老年憩室炎患者应降低住院治疗收治标准。

在合并有脓肿等严重并发症的患者，则需要进行外科引流或介入放射治疗。遇到下列情形之一者应采取手术治疗：内科保守治疗72h未见病情好转；急性发作两次以上；发作一次但合并有脓肿或梗阻；炎症波及膀胱。一般情况下手术可采取一次性病憩切除加肠吻合术。有时则需要做分期手术，在这种情况下需先行结肠造口术。

**(五)憩室出血**

有3%～5%的憩室炎患者会发生憩室出血。憩室出血是下消化道大出血中最常见的病因，占原因明确的下消化道出血来源的30%～40%。典型的憩室出血一般都为无痛性轻度出血。尽管大部分憩室都发生在左半结肠，但憩室出血通常都发生于右半结肠。鉴于憩室出血一般是从憩室穹窿流出，故人们普遍认为憩室出血来源于顶端直小管动脉破裂。有70%～80%的患者出血可以自行停止，22%～38%的患者可以再次出血。再次出血更容易发生在初次出血严重的患者中。

对于由于憩室严重出血而引起血流动力学异常的患者，应首先及时给予静脉补充液体和血制品以使病情稳定。怀疑憩室出血且病情稳定的患者可以在快速结肠清洁后进行结肠镜检查。结肠镜检查可以明确憩室部位，并排除其他可能诊断，同时还可以对活动性出血进行镜下止血。

再次出血的患者通过核素红细胞标记闪烁扫描法可以对出血部位进行定位。如果扫描结果阳性，可行血管造影检查，后者可对憩室出血行非手术治疗。对于24h内需要静脉补充3个单位以上浓缩红细胞而病情难以控制的严重出血患者以及病情不稳定患者，需要及时行外科手术治疗。外科手术前进行核素红细胞标记扫描或血管造影术可以帮助确定病变部位，从而避免手术切除范围过大。现在很少进行盲目的全结肠切除术。

## 三、难辨梭菌肠炎

难辨梭菌(C. difficile)是一种革兰阳性厌氧菌。这种产生孢子的毒力杆菌在1935年就被首次分离出来了。然而直到1978年人们才把此细菌所产生的毒素与抗生素相关性假膜性肠炎联系在一起。目前在美国，该细菌被认为是导致院内感染性腹泻最主要的病因。

**(一)发病机制**

难辨梭菌结肠炎的发病需要多个环节。首先患者必须要有接受抗生素治疗史。常见的与难辨梭菌结肠炎发生有关的抗生素主要有氨苄西林、阿莫西林、头孢菌素和克林霉素，但事实上所有抗生素(包括那些用于治疗难辨梭菌结肠炎的抗生素)都有可能导致难辨梭菌大肠炎(表92-2)。

表 92-2　与难辨梭菌结肠炎发生相关的抗生素

| 常用 | 不常用 |
|---|---|
| 氨苄西林和羧氨苄青霉素 | 氯霉素 |
| 头孢菌素 | 大环内酯类 |
| 克林霉素 | 磺胺类 |
| 氟喹诺酮类 | 四环素类 |
|  | 甲氧苄啶 |

其次，结肠黏膜如果长期暴露于抗生素环境中，其表面的正常菌群就会发生改变，而这些菌群的改变就会导致正常结肠上皮上可以抑制难辨梭菌生长的黏膜保护屏障功能发生改变，从而有可能使病原微生物在结肠上皮定植。难辨梭菌感染后患者可以为无症状的带菌者，也可以出现腹泻和结肠炎。那些机体免疫功能良好，在难辨梭菌早期感染阶段就对其产生抗体的患者通常成为无症状带菌者，而那些缺乏足够的免疫能力从而无法产生免疫应答的患者就会发展为腹泻和结肠炎。

发生难辨梭菌感染的危险因素包括高龄、合并多种疾病、重症监护病房救治、使用鼻饲管、使用抗酸药物和长期住院治疗(表 92-3)。

表 92-3　难辨梭菌感染的危险因素

| 危险因素 |
|---|
| 抗生素治疗 |
| 高龄 |
| 使用鼻饲管 |
| 胃肠道检查及操作 |
| 抗酸药使用 |
| 重症监护病房治疗 |
| 长期住院 |

**(二)临床表现**

难辨梭菌感染的临床表现包括无症状细菌携带、轻度腹泻及致命性假膜性肠炎(图 92-1)。在住院患者中难辨梭菌无症状带菌状态十分常见。研究结果显示，接受过抗生素治疗的住院患者中有 10%～16%携带难辨梭菌。无症状细菌携带者不需要治疗，而那些因感染难辨梭菌而发展为腹泻的患者，症状往往在细菌定植后不久就会出现。表现为发热、腹痛、白细胞增高同时伴随着水样而非鲜血样腹泻，粪便可能会出现黏液和隐血，出现血便可能提示存在其他一些疾病状态。重症患者可以发展为肠梗阻和中毒性结肠扩张。中毒性结肠扩展可以通过腹部 X 线检查进行诊断。

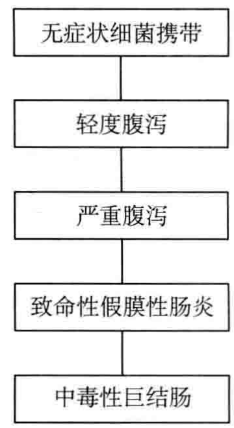



图 92-1　难辨梭菌感染的临床表现

**(三)诊断实验**

有许多实验方法可以用于诊断难辨梭菌大肠炎。其中酶联免疫吸附实验应用最广，这种方法可以检测出难辨梭菌产生的两种毒素。此法快速、经济、特异性高，但敏感性相对较低。其他诊断方法包括难辨梭菌培养和组织培养细胞下细胞毒试验。细菌毒素基因 PCR 检测很少应用，因为它价格昂贵，需要特殊实验技术，而且诊断周期较长。

结肠镜，特别是弯曲型乙状结肠镜有助于难辨梭菌大肠炎的诊断，但这些检查并非必需。内镜检查的价值体现在疾病诊断不清或重症患者需要立即明确诊断时。在使用抗生素而出现腹泻的患者中发现结肠假膜时难辨梭菌肠炎的诊断就基本可以确定(图 92-2)。

**(四)治疗**

难辨梭菌肠炎的治疗首先是在情况允许下停用抗生素。甲硝唑和万古霉素是治疗难辨梭菌相关性疾病有效的药物(特别提醒在美国，万古霉素是唯一经 FDA 批准的可以用于治疗难辨梭菌肠炎的药物)。因为甲硝唑更加便宜，而且使用万古霉素容易导致万古霉素抗药性菌株的产生，所以，通常的治疗是首先口服甲硝唑治疗 10～14d。大部分患者对这种治疗方案反应良好。如果患者病情危重或不能接受口服药物治疗，可通过静脉途

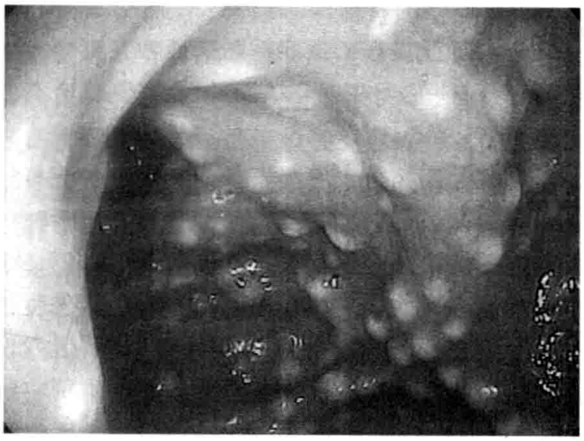


图 92-2 伪膜

径给予甲硝咪唑。如果患者对甲硝唑治疗无效，可以改为口服万古霉素治疗。由于静脉滴注万古霉素不能透过肠壁，故其不适合治疗难辨梭菌性结肠炎。某些益生菌如乳酸菌 GG 和布拉酵母菌已经用于重建结肠正常菌群，有时也被加入甲硝唑或万古霉素用于治疗难辨梭菌结肠炎，但是由于缺乏设计完整的对照试验，其有效性尚未被证实。

复发性难辨梭菌感染十分常见，尤其是在老年人群中。复发性难辨梭菌感染可能源于同一种菌种感染，也可能由新的菌种感染所致。甲硝唑或万古霉素耐药也是复发性难辨梭菌感染的重要原因，但这种情况已比较少见。所以，对难辨梭菌再次感染的患者通常给予与初次治疗时相同的抗生素进行另一轮的治疗。对于一部分患者，可以采取延长万古霉素治疗时间并对其逐渐减量，同时给予考来烯胺维持治疗数月的治疗方案，以期减少和预防复发（表 92-4）。另外有许多治疗措施，如使用一些非吸收性抗生素和健康人大便滤液，已经被用于治疗复发性难辨梭菌感染。

表 92-4 难辨梭菌性结肠炎二次复发治疗中万古霉素逐渐减量方案

| | | |
|---|---|---|
| 万古霉素 125mg | 口服 | 每日 4 次，疗程 7d |
| 万古霉素 125mg | 口服 | 每日 1 次，疗程 7d |
| 万古霉素 125mg | 口服 | 每日 1 次，疗程 7d |
| 万古霉素 125mg | 口服 | 隔日 1 次，疗程 7d |
| 万古霉素 125mg | 口服 | 每 3 日 1 次，疗程 7d |

## 四、显微镜下结肠炎

显微镜下结肠炎包括淋巴细胞性结肠炎和胶原性结肠炎，这两种病例类型既有相似之处又有所不同。患者临床上均表现为慢性水样腹泻，肠道组织活检在显微镜下可见黏膜慢性炎症性改变，但对大肠行内镜或放射线检查并无异常。二者的主要区别在于是否存在增厚的胶原带。胶原性结肠炎如果存在胶原带，通常位于结肠上皮细胞之下。

淋巴细胞性结肠炎和胶原性结肠炎都好发于60—80 岁的老年人，女性发病率较高。大部分患者伴有长达数月甚至数年的慢性水样腹泻。显微镜下结肠炎患者的临床症状波动起伏，缓解与加重交替。患者通常有腹部痉挛性疼痛，禁食后症状通常可以改善。患者体格检查一般查不到阳性体征，粪便隐血检查通常阴性，结肠镜检查一般正常。在做出显微镜下结肠炎诊断之前，需要通过粪便检查明确腹泻原因，排除诸如由虫卵、寄生虫、细菌病原微生物及艰难梭菌毒素等病因所造成的腹泻。疾病确诊依赖于病变结肠组织病理学检查。

### （一）病理学

显微镜下结肠炎以结肠上皮固有层和隐窝上皮细胞之间存在单核细胞增多为特征性表现，而胶原性结肠炎则以上皮下胶原层增厚为特征。正常的结肠黏膜胶原层一般只有 4～5μm，而胶原性结肠炎的胶原层通常都＞10μm，平均在 20～60μm，增厚的胶原层主要由Ⅳ型胶原组成，此带正是胶原性结肠炎与淋巴细胞性结肠炎的主要区别点。尽管显微镜下结肠炎的炎症改变广泛存在于整个结肠，但是在左半结肠接近乙状结肠处行多部位活检，更容易获得病理学证据。

### （二）治疗

目前，很少有关于显微镜下结肠炎治疗的对照实验研究结果，临床治疗大多是经验性的。大部分研究报告指出目前尚没有对这种疾病有效的单药。显微镜下结肠炎的腹泻经常是复发性的。患者有时候发现某种药物可以暂时缓解症状。大约 1/3 的患者对抗腹泻药物治疗有效，这些药物包括盐酸洛哌丁胺（易蒙停），粪便膨胀剂车前子或甲基纤维素等。然而，这些药物并不能改善上皮下炎症，也不能减少胶原层的厚度。

有一些治疗试验证实氨基水杨酸类药物、皮质类固醇激素及胆汁酸吸附树脂，无论单用还是合用，都对显微镜下结肠炎有一定疗效，可以减轻上皮下炎症和胶原层厚度。布地奈德（Budesonide）被证实对显微镜下结肠炎有明显疗效。该药物是口服的具有表面活性的人工合成糖皮质激素。该药副作用少，每日给药一次即可明显改善症状，因此是一个很受关注的药物。但该药通常在停药后症状会复发。对于严重的难以控制的病例，回肠造口术或结直肠切除术是最后可行的治疗措施。

## 五、炎症性肠病

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）主要包括克罗恩病（Crohn 病）和溃疡性结肠炎（表 92-5）。它们以胃肠道的免疫激活和炎症反应为特征表现。炎症性肠病通常在青年人中发病，但目前发现在老年人群中发病率有增高的趋势。

炎症性肠病可以发生于任何年龄段。流行病学调查研究显示，发病年龄存在双峰式分布特点。炎症性肠病第一个发病高峰在 20—30 岁，第二个略低的高峰在 60—70 岁。统计数字显示，发生于后一个炎症性肠病发病高峰期及所谓的“迟发性炎症性肠病”中的溃疡性结肠炎占所有病例中的 12%，占所有克罗恩病的 16%。然而，老年炎症性肠病患者临床症状经常被想当然地误诊为其他疾病或忽视。另一方面，许多专家认为，相当一些被诊断为炎症性肠病的老年患者实际上患有其他疾病，如缺血性肠病。

**表 92-5 克罗恩病与溃疡性结肠炎的鉴别**

| | 克罗恩病 | 溃疡性结肠炎 |
|---|---|---|
| 病变分布 | 呈节段跳跃式分布在整个肠道 | 病变连续，主要分布在结肠特别是直肠 |
| 直肠受累 | 少见 | 绝大多数受累 |
| 黏膜病变 | 阿弗他溃疡，鹅卵石样改变 | 微小溃疡、线形溃疡 |
| 直肠出血 | 不常见 | 常见 |
| 炎症深度 | 透壁性 | 黏膜 |
| 瘘管形成 | 多见 | 罕见 |

### （一）克罗恩病

克罗恩病是病因未明的胃肠道慢性炎性疾病。病变多见于末段回肠，但包括结肠在内的各段消化道均可受累。本病以全壁性肠炎为特征，肠黏膜有多数纵行裂隙溃疡，呈节段性或跳跃式分布。裂隙、瘘管及肠道狭窄在本病中常见。据许多公开出版物报道，结肠克罗恩病（也称为克罗恩结肠炎）在老年人中比青年人更常见。

1. *症状和体征* 克罗恩病的临床表现大多隐匿、多变。老年克罗恩病相对于青年患者更容易侵及结肠，因此诸如肠梗阻、穿孔和瘘管形成等与小肠疾病相关的严重并发症在老年患者中较为少见。大部分老年克罗恩病患者表现为腹痛、体重下降、发热及腹泻。典型的腹泻一般为水样腹泻，在病变累及结肠时可以出现血便。

克罗恩病常见的实验室异常发现包括贫血、白细胞增多、血小板增多、血清白蛋白减少以及红细胞沉降率增快。C 反应蛋白水平则随着疾病的严重程度变化而高低不一。有趣的是，克罗恩病相关性贫血发生的原因可以是慢性消化道失血所致的缺铁性贫血，也可以是回肠末端炎症病变导致的维生素 $B_{12}$ 吸收缺乏导致的贫血，因为维生素 $B_{12}$ 的吸收部位在小肠。

然而，并没有单一的症状、体征或实验室检查可以确诊克罗恩病。因此，该病的诊断常常被延误，这种情况在老年患者中更为突出。因此，如果患者有一组提示该病的临床症状、体征及异常的实验室检查结果，就应当做进一步的评估。常见的肠道感染需要予以排除。实验室检查应该包括粪便培养、粪便虫卵和寄生虫检查以及难辨梭菌毒素检测。

克罗恩病的最终诊断需要借助于钡剂检查、结肠镜及组织病理学检查。结肠镜和钡剂检查可以发现克罗恩病特有的线样征、跳跃征及黏膜水

肿。钡剂检查对发现瘘管和确定病变解剖位置更具有优势。计算机 X 线断层摄影术（CT）和磁共振肠道成像在克罗恩病的诊断中会发挥越来越重要的作用。由于结肠镜检查可以直接观察肠道黏膜并获取组织标本做组织病理学检查，因此，结肠镜在诊断克罗恩病方面与放射学检查可弥补相互不足。

CT 检查在结肠壁显影清晰度上有其优越性，可以发现化脓性并发症，如脓肿、穿孔。同时它还可以发现其他与克罗恩病有相似临床表现的腹腔内疾病，例如阑尾炎、肾结石病等。但是 CT 检查却发现不了黏膜炎症病变，因此在疾病早期 CT 检查结果通常是正常的。

2. *治疗措施*　炎症性肠病患者治疗原则没有年龄区别，尽管如此，在老年炎症性肠病患者治疗方面仍有一些重要的注意事项。克罗恩病最常用的治疗药物有柳氮磺胺吡啶、5-氨基水杨酸及皮质类固醇激素。老年患者对所有这些药物都耐受良好，但是皮质类固醇在老年患者中使用时并发症发生率较高。常见的并发症包括骨质脱钙和骨质疏松症、病理性骨折、高血压及糖耐量异常（表 92-6）。

硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤及甲氨蝶呤这些免疫调节药在青年克罗恩病患者中应用可以有效地控制病情。老年患者对这些药物的耐受性通常也比较好。但是一些权威专家认为老年患者不宜使用这类药物，因为这类药物可使本来就因老化而下降的机体免疫功能进一步损害，从而可能增加感染和肿瘤发生概率。

一些抗生素如甲硝唑和环丙沙星被证实可以有效地缓解和控制克罗恩病患者的病情，并有助于促进会阴部瘘管的愈合。但长期使用抗生素会导致许多不良反应，从而限制了长期使用抗生素的可能。比如，长期使用甲硝唑会导致外周神经损伤，而长期使用环丙沙星会导致抗生素相关性腹泻的发生。

表 92-6　常用的治疗炎症性肠病的治疗药物使用剂量及不良反应

| 药物 | 剂量 | 不良反应 |
|---|---|---|
| 柳氮磺吡啶 | 4～6g/d | 恶心、叶酸缺乏、溶血性贫血、6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏 |
| 美沙拉嗪 | 最大用至 4.8g/d | 头痛 |
| 泼尼松 | 最大用至 60mg/d | 库氏综合征样变化、糖耐量异常、骨质疏松症、(股骨头)无菌性坏死、近端肌病、易怒、高血压、白内障、青光眼 |
| 6-巯基嘌呤(6-MP) | 1.5mg/kg | 胰腺炎、全血细胞减少 |
| 硫唑嘌呤（AZA） | 3mg/kg | 肝炎 |
| 甲硝唑 | 最大用至 1g/d | 厌食、恶心/呕吐、戒酒硫样作用、外周神经病变 |
| 环丙沙星 | 最大用至 1g/d | 恶心/呕吐、皮疹、肝炎、自发性跟腱断裂 |

病变在回肠或回结肠的老年克罗恩病患者有时需要接受肠道切除术治疗。一般来说，他们对手术耐受较良好，术后并发症出现的概率也较低。对于病变广泛的严重克罗恩结肠炎患者，结肠切除联合回肠造口则是十分常用的外科手术方法。体质虚弱和营养不良的老年患者，结肠次全切除术加回肠造口术会有助于患者体重增加，全身状况得以改善。如患者以后需要做结肠直肠联合切除术，此类手术的并发症发生率通常也比较低，但如果直肠未受累，也许根本就不需要这类手术。由于老年患者肛门括约肌保留手术（如肛门回肠吻合术）后肛门括约肌的功能往往低下，因此对于老年患者在结肠切除术后通常进行回肠造口术。

**（二）溃疡性结肠炎**

溃疡性结肠炎（ulceratiue colitis，UC）是一种病因不十分清楚的肠道非特异性炎症性疾病。病变主要侵犯大肠黏膜与黏膜下层，呈连续性弥漫分布。该病无一例外地累及直肠，并可累及近侧结肠但不会累及结肠以上肠道。老年溃疡性结肠炎患者一般相对较轻，因为炎症一般都局限在直

肠或乙状结肠。由于这种病变分布范围相对局限，故患者通常全身症状较轻，对药物治疗反应较好，较之以病变范围广的病例而言，老年溃疡性结肠炎较少需要外科治疗。

1. 症状和体征 溃疡性结肠炎按照其结肠病变的严重程度一般分为轻度、中度和重度。并且其病情严重程度通常与结肠炎症程度相对应。老年患者的临床症状与青年患者相同，也表现为血性腹泻、直肠疼痛、里急后重感、排便紧迫感及腹痛。相对于克罗恩病，溃疡性结肠炎引起的腹泻多主要表现为血便。排便紧迫感、排便不畅及大便失禁同样非常多见。老年患者起病较青年患者凶猛，若初始临床症状严重，病死率往往较高。

溃疡性结肠炎实验室检查的改变可反映肠道病变的严重程度，但往往缺乏特异性。病变局限在远端结肠的患者除了可以出现轻度贫血外，实验室检查往往正常。病变范围广泛的患者经常可以出现严重的缺铁性贫血、血清白蛋白减少、白细胞增高、血小板增多等实验室检查异常。

中毒性巨结肠是溃疡性结肠炎严重的并发症，在老年患者中发病率较高。当溃疡性结肠炎患者腹泻症状缓解但出现腹部膨隆时就应高度怀疑中毒性巨结肠。同时其他反映全身炎症反应的表现，如发热、白细胞升高也会出现。诊断依赖于腹部 X 线平片检查。在怀疑中毒性巨结肠时不应行结肠镜检查，因为有导致肠穿孔的危险。

与克罗恩病相同，溃疡性结肠炎没有单一的具有高特异性和敏感性的实验室检查方法。对于老年患者，排除其他与溃疡性结肠炎相似的疾病十分重要，如缺血性肠炎、放射性直肠结肠炎、憩室炎、恶性肿瘤和传染性结肠炎。

如临床发现患者有一系列提示溃疡性结肠炎的临床症状与体征，则宜行结肠镜检查。结肠镜下的典型表现有弥漫性红斑、黏膜水肿、颗粒状黏膜及肠道溃疡。这种溃疡通常起自直肠，而且病变连续累及肠黏膜，病变间无正常黏膜（图 92-3）。在通常情况下，乙状结肠镜加活检即可以确诊溃疡性结肠炎。全结肠镜检查对明确病变严重程度和排除克罗恩病非常重要。然而，在活动性溃疡性结肠炎患者中结肠镜检查并不推荐，因为会有穿孔的危险。如活动性溃疡性结肠炎的病情得以控制，则进行结肠镜检查是安全的。

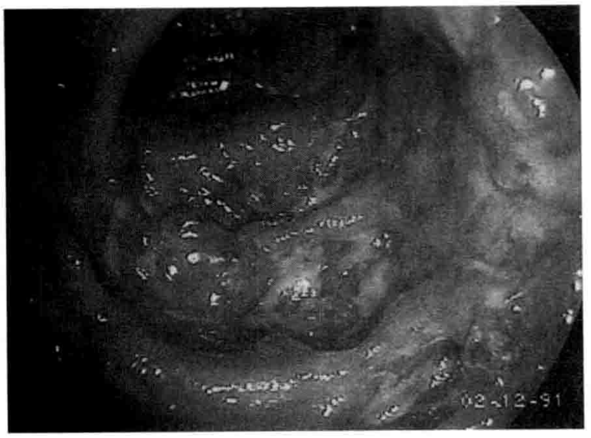



图 92-3 溃疡性结肠炎的结肠镜下所见

2. 治疗措施 大部分老年溃疡性结肠炎患者对药物治疗有效。无论起病时病情严重程度如何，一旦患者病情缓解，则较少复发。依照病变的部位和严重程度不同，有许多药物可用于溃疡性结肠炎的临床治疗，包括口服药、直肠给药或静脉给药。治疗老年溃疡性结肠炎的药物与治疗克罗恩病的药物相同，包括柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、皮质类固醇激素及免疫调节药。

治疗溃疡性结肠炎的主要药物是氨基水杨酸盐，可以口服或静脉给药。对于直肠远端病变，使用保留灌肠或栓剂不失为合理的治疗方法。由于老年患者直肠末端病变局部给药疗效不如青年患者，所以对于这部分老年患者需要接受口服氨基水杨酸盐来缓解和控制病情。

除了氨基水杨酸盐外，皮质类固醇对改善症状效果也比较好。但是类固醇的使用可以产生相关的不良反应。所以皮质类固醇仅仅被短期使用以诱导病情缓解。皮质类固醇激素不能长期使用，因为已经证实长期使用并不能预防疾病复发，同时长期使用会导致不良反应发生。

对氨基水杨酸盐无效的患者可以使用 6-巯基嘌呤和咪唑嘌呤。这些药物是嘌呤类似物，可以抑制核酸代谢和细胞生长，对淋巴样细胞有细胞毒作用。6-巯基嘌呤和咪唑嘌呤是慢作用药物，一般在使用 6～12 周或以后才发挥药效。但是一旦药效发挥病情将得到有效控制。

药物治疗失败、出现急性暴发性疾病、皮质类固醇激素依赖、出现不典型增生或癌变都是外科手术治疗的适应证。采用全结肠切除术可以治愈

溃疡性结肠炎。对老年溃疡性结肠炎来说，全结肠切除联合回肠造口是比较好的选择，因为肠道功能恢复性手术如回肠肛门吻合术常因术后功能欠佳而较少采用。结肠次全切除手术也是可以选择的手术方式。在此类手术，直肠残端通常予以保留，从而使病人控制排便的能力得以保留。但由于这些病人仍然有残存的结肠黏膜，因此发展为结肠癌的概率增加。所以，对这类病人残存的直肠需要定期密切随访观察。

**（三）炎症性肠病与结肠癌**

结肠癌是迁延不愈的炎症性肠病的严重并发症。溃疡性结肠炎患者比克罗恩病患者更容易发展为结肠癌。结肠癌发病概率的增加似乎与持续存在的结肠炎症的程度有很大关系。正因为如此，克罗恩结肠炎患者结肠癌发病率与溃疡性结肠炎相同。长期患有溃疡性结肠炎的患者需每年做一次结肠镜检查，同时随机对整个结肠取活检进行组织病理学检查，以期尽早发现不典型增生或早期结肠癌。对于可疑的区域同样需要进行黏膜组织活检。如炎症性肠病持续 8～10 年或以上，则发生结肠癌的危险性明显增加。长期慢性炎症性肠病患者发生结肠癌的概率是年龄相当的普通人群的 9 倍。在疾病的监控随访过程中如果发现有轻度或重度不典型增生或发现有癌变倾向，就应该行结肠直肠切除术治疗。

## 六、缺血性肠病

缺血性肠病（colon ischemia，CI）是老年人肠道血管异常性疾病中发生最普遍的一种。直到 20 世纪 50 年代，坏疽是缺血性肠病中唯一一个认识得比较清楚的表现。在 20 世纪 50 年代，从腹部手术中因结扎了肠系膜下动脉而引起的肠道缺血的病例中又发现了肠缺血的其他症状。经过对这些病例的仔细研究发现，除了梗死以外的其他一系列疾病如已愈合的溃疡、肠道狭窄、假性肿瘤及缺血性溃疡性结肠炎等都和肠道缺血有关。

**（一）病理生理学**

结肠的血液供应来自肠系膜上下动脉的分支血管。当结肠缺血出现时周围动脉、中央吻合动脉及肠系膜动脉环之间会形成大量的侧支循环从而使结肠免于缺血性损害。当主要动脉发生闭塞使得血管内压力过低时，侧支血管网就会开放。但侧支循环开放而暂时增加的血流量只能维持较短时间。如果血供减少持续较长时间，就会发生血管床血管收缩和肠系膜缺血，即使病因已经去除肠系膜缺血仍然会发生。

大多数情况下缺血性肠病的病因常常无法确定，也无法发现血管闭塞。造成缺血性肠病的病因很多，包括血栓形成、栓子、卒中、肠扭转、血液系统疾病、感染、外伤、手术及药物（表 92-7）。结肠容易发生缺血性损伤，可能是因为在结肠功能活动时血液供应相对不足及结肠对血供的自主调节较为敏感。但是时常发作的缺血性肠病到底是由什么原因引起的仍然不清楚。

缺血性肠病可对肠道造成不同程度的多种损害表现。一般可以分为可逆性和不可逆性损伤，进一步可分为可逆性缺血性结肠病、可逆性或一过性缺血性结肠炎、慢性溃疡性缺血性结肠炎、缺血性结肠狭窄、结肠坏疽及暴发性弥漫缺血性结肠炎。

**表 92-7 缺血性肠病病因**

| | |
|---|---|
| 肠系膜下动脉血栓形成 | 肠扭转 |
| 动脉血栓栓塞 | 绞窄性疝 |
| 胆固醇栓子 | 脉管炎 |
| 心律失常 | 遗传性或获得性高凝状态 |
| 休克 | 药物 |

**（二）临床特点**

尽管人们对缺血性肠病病理生理学机制和多种多样的临床表现认识得越来越深入，但是仍有许多可逆性或一过性结肠缺血被遗漏，这主要是因为这类疾病往往没有被早期诊断。一般来说，患者往往不会因自限性疾病而去求医问药，同时缺血性肠病早期症状容易与其他疾病如炎症性肠病相混淆。

约 90% 的肠道缺血患者年龄在 60 岁以上，他们一般都有广泛的动脉粥样硬化。将近 10% 的患者存在潜在的可导致结肠梗阻的病变，其中包括恶性肿瘤、良性狭窄和憩室炎。患有缺血性肠病的患者在就诊时往往病情不甚严重，腹痛症状也比较轻微。肠系膜血管造影在缺血性肠病的诊断和治疗中作用不大，因为病人在就诊时结肠的血供往往已经恢复正常。故这类病人预后良

好。

缺血性肠病的典型临床表现为突发性左下腹轻度绞痛，且往往在腹痛24h之内出现血性腹泻或鲜红色直肠出血。在大多数情况下，出血量很少。如果出血量过大，以致明显地造成了血流动力学异常，则应该想到其他严重的疾病的可能，例如憩室出血。剧烈的腹痛亦不多见，但一旦出现往往提示可能发生了不可逆性透壁性肠坏死。

表 92-8 缺血性肠病相关性药物

| | |
|---|---|
| 洋地黄 | 后叶加压素(抗利尿激素) |
| 碱制剂 | 伪麻黄碱 |
| 舒马曲坦 | 可卡因 |
| 脱氧麻黄碱 | 非甾体类抗炎药 |
| 丙米嗪 | 盐类导泻药 |
| 雌激素 | 抗精神类药品 |

缺血性肠病鉴别诊断包括感染性结肠炎、炎症性肠病、假膜性肠炎、憩室炎和结肠肿瘤。在所有怀疑是缺血性肠病的患者，都应该排除沙门菌、志贺菌，空肠弯曲菌和大肠埃希菌（E. coli）O157：H7菌感染。实际上，E. coli O157：H7菌感染会诱发结肠炎，而且其表现与缺血性肠病相似，甚至该细菌可以直接导致缺血性肠病的发生。许多药物都与缺血性肠病相关，包括洋地黄、非甾体类抗炎药、雌激素、达那唑及曲马舒坦(表92-8)。

对突然出现腹痛、直肠出血或血性腹泻的老年患者，如排除其他严重而威胁生命的疾病，可以在48h内进行温和的钡剂灌肠或结肠镜检查，尤其是结肠镜检查，因其不仅对黏膜病变诊断更加敏感，而且可以对结肠黏膜进行组织病理学检查。乙状结肠镜检查只对局限于乙状结肠的病变才有价值。有50%～60%的缺血性肠病侵及乙状结肠，有不足10%的病例侵犯直肠。疾病发展不同阶段，乙状结肠镜和结肠镜下黏膜表现不同。在疾病发生的初期，可见黏膜上紫色水泡样凸起性病变和黏膜下出血。出血吸收后，可以出现不同程度的坏死、炎症、溃疡形成，坏死的黏膜随后脱落。这些表现与溃疡性结肠炎和克罗恩病相似。

拇指征是急性缺血性肠病放射学检查主要的特征性表现。拇指征的出现提示黏膜下出血和水肿。在发病1周后在进行钡剂灌肠检查可以发现病变演变情况。如果出血被吸收，则检查结果会变为正常。如果病变进一步发展而出现溃疡则拇指征会消失，代之以阶段性肠炎表现。

**（三）治疗措施**

缺血性肠病的治疗有赖于早期诊断及持续的病情监控，特别应注意观察结肠放射学及结肠镜改变。采用放射学及结肠镜对病情予以监控不但为缺血性肠炎诊断的建立所必需，而且对观察病变是否逆转，是否进展为慢性缺血性肠炎和肠道狭窄十分重要。治疗措施主要包括稳定患者一般情况、优化心功能及肠道休息。大部分患者需要接受抗生素全身给药。肾上腺皮质激素的全身给药并没有太大意义，同时会增加结肠穿孔的风险。如果出现提示病情恶化的腹部体征、发热、白细胞增加，或者腹泻、便血持续2周以上，则很可能出现肠道不可逆损伤，这些情况都是外科手术治疗的指征。

## 七、结肠梗阻

结肠梗阻导致了结肠扩张、腹胀，有些甚至可以发生结肠穿孔。大部分结肠梗阻是机械性肠梗阻，其病因包括结肠癌、肠扭转、肠道狭窄、粪便嵌顿、术后肠粘连及肠套叠。急性肠梗阻患者可以发展为巨结肠，其诊断标准为盲肠直径大于或等于12cm。盲肠扩张是十分危险的。基于LaPlace's法则，盲肠是结肠中最容易出现缺血和穿孔的部位。

LaPlace's 公式：$T=P\times R$

公式中 $T$ 是指结肠壁张力，$P$ 指压力，$R$ 指半径。梗阻发生时当液体和气体聚集在结肠时，腔内压增高，结肠半径增大。当肠壁张力最大时发生急性穿孔的概率最大，盲肠往往是半径最大的区域，故此容易发生穿孔。

**急性假性结肠梗阻**

急性假性结肠梗阻也被称为Ogilve综合征，通常表现为严重肠道扩张，一般出现在术后或有严重持续性疾病时。

1. 病理生理学机制　结肠运动受非固有的交感和副交感神经系统和局部的肠神经元支配。交感神经系统通过抑制乙酰胆碱释放而抑制结肠运动。另一方面，副交感神经系统则通过迷走神经和骶神经释放乙酰胆碱来刺激结肠运动。这两

种神经系统之间的不平衡抑制了结肠运动信号传入，导致了肠梗阻和急性假性肠梗阻的发生。

2. 临床表现　急性假性肠梗阻经常在患者存在严重疾病时发生，如卒中、心肌梗死、败血症或外科手术后。最多见于骨盆、髋关节和膝关节手术，腹部手术及产科手术后。

急性假性肠梗阻的临床表现有时复杂而多变，但最主要的特点是严重腹胀伴随肛门排气排便停止。有些患者只有轻度腹胀和腹痛。诊断急性假性肠梗阻需要医生对此病的高度警惕，因为病人通常在术后发病，但此时由于病人接受围术期肠道清理，本来就不大可能及早排便。

本病常规放射学检查的特征是结肠扩张，可累及整个结肠，有部分病例只有右半结肠受累。如果直肠内有气体存在，说明无机械性肠梗阻，这点对急性假性肠梗阻的诊断至关重要。

3. 治疗措施　急性假性结肠梗阻患者的初步治疗措施包括纠正可逆的造成结肠梗阻的病因，如电解质紊乱、低氧血症、低血容量及停止使用可以加重病情的药物。大部分患者经过这些简单的治疗后病情得以控制。患者必须要肠道休息和静脉补液。对持续时间长的假性肠梗阻患者，在结肠镜下减压（可以放置或不放置减压管）是一种可供选择的治疗方法。事实上，自20世纪90年代以来，对非手术治疗无效的急性假性结肠梗阻患者，首选的治疗方法是内镜下结肠减压。

最近，一项安慰剂对照研究证实了胆碱酯酶抑制药新斯的明（1～2mg，静脉注射，或按病情随量）对于急性假性肠梗阻有效。新斯的明使用的相对禁忌证包括：心率＜50/min、收缩压＜90mmHg、病态窦房结综合征、没有安装起搏器的二度或三度房室传导阻滞、血肌酐＞3mg/dl或者急性支气管痉挛需要药物治疗（表92-9）。在使用新斯的明治疗时，需要严密监控病人。

非手术治疗和药物治疗失败的患者可以尝试进行无肠道准备下的结肠镜减压治疗。在结肠镜操作过程中，在对已经扩张的结肠充气时需要格外小心。回想一下前面讲过的LaPlace's公式，当腔内压增高时，结肠壁张力随着结肠半径的增加而增加，因此额外充气可大大增加结肠穿孔的概率。对药物治疗和内镜治疗失败的患者，可以进行外科手术减压治疗，这种治疗有时是通过盲肠造口术而放置一个减压管。

表92-9　新斯的明治疗禁忌证

| 绝对禁忌证 | 相对禁忌证 |
|---|---|
| 新斯的明过敏 | 新近发生心肌梗死 |
| 泌尿系或肠道机械性梗阻 | 酸中毒<br>哮喘<br>心动过缓<br>胃溃疡<br>接受β受体阻滞药治疗者 |

急性假性结肠梗阻总的预后差，在住院患者中病死率接近30%，主要发生在合并潜在严重疾病的患者。急性假性结肠梗阻患者最严重的并发症是结肠穿孔，在一项回顾性调查研究中发现该并发症的发生率为3%。

## 八、下消化道出血

下消化道出血是指Treitz韧带以下部位的消化道出血。其发生概率较上消化道出血少，同时其严重程度也比上消化道出血轻。

下消化道出血的概率随着年龄的增长而增加。老年患者下消化道出血的主要原因多是肠憩室、结肠血管扩张及缺血性肠病（表92-10）。这一部分重点讲述下消化道出血的诊疗措施，特别是结肠血管扩张所致的出血。肠憩室与缺血性肠病已经在前面的章节中讲述过了。

表92-10　下消化道出血原因

| | |
|---|---|
| 肠憩室病 | NSAID诱导的结肠疾病 |
| 缺血性肠炎 | 放射性结肠病 |
| 结肠血管扩张 | Dieulafoy病 |
| 痔 | 结肠溃疡 |
| 肿瘤 | Meckel憩室 |
| 息肉切除术后 | 直肠静脉曲张 |
| 炎症性肠病 | 主动脉肠道瘘 |
| 感染性肠炎 | 小肠性疾病 |

急性下消化道出血由于出血部位的不同而表现为鲜红色血便或黑粪。出现鲜红色血便常常提示出血部位在远端结肠或是上消化道快速出血。黑粪常提示右半结肠出血或上消化道出血。

下消化道出血治疗首要的目标是恢复和稳定血流动力学，具体措施包括静脉输注晶体液和血制品。首先应进行血常规、血生化、出凝血功能检查、血型检查及交叉配血，这些检查结果可对下一步治疗提供帮助。比如说，平均红细胞体积减低提示存在慢性失血，尿素氮与肌酐的比值大于20∶1常提示出血来自上消化道。在引起血流动力学异常的消化道出血患者中如果INR升高则提示需要立即纠正。

约有12%的下消化道出血实为上消化道出血。对怀疑下消化道出血的患者排除上消化道出血是十分重要的。通过鼻饲管检测胃液的方法可以进行鉴别。如果鼻饲管抽吸物中含有胆汁而不含有血液，则可以肯定为下消化道出血。如果仍然怀疑上消化道出血，则需要进行急诊胃镜检查以明确诊断。

尽管急诊胃镜在上消化道出血的诊断中已经广泛使用，但在下消化道出血时急诊结肠镜的应用仍很少。结肠镜对于活动性出血可以立即做出诊断并给予治疗。大量研究结果显示，急诊结肠镜检查是安全的。由于急诊结肠镜具有高诊断率、并发症发生率低的特点，以及理论上存在治疗的可能性，对于大部分血流动力学不稳定的下消化道出血患者，在进行快速肠道准备后进行急诊结肠镜检查是可以选择的。

其他一些检查方法，例如核素红细胞标记扫描和血管造影术均可以用于活动性下消化道出血的诊断。约45%下消化道出血患者核素红细胞标记扫描结果阳性。这种方法可以发现出血速度在0.1ml/min以上的下消化道出血，同时可以对出血部位进行定位。但是可惜的是核素红细胞标记扫描法不能起到治疗作用。对于核素红细胞标记扫描结果阳性的患者，在血管造影时进行选择性血管栓塞可以起到止血的作用。血管造影检查法所能发现的活动性出血量要大于0.5ml/min，比核素扫描法高。选择性血管栓塞治疗对70%～90%的下消化道出血患者有效。如果血管造影不能使出血停止，就需要进行外科手术切除病变结肠。如果通过上述检查可以确定出血部位的话，只需要进行部分结肠切除，而不是全结肠切除术。

## 九、结肠血管扩张

正常血管随着年龄的增长而发生退行性变，进而逐渐发展为扩张的血管。结肠血管扩张好发于盲肠和近端升结肠。结肠血管扩张和憩室出血一起构成老年人下消化道出血的最多见的原因。有近25%的年龄>60岁的老年人有血管扩张但没有任何临床症状。这些扩张血管直径往往<5mm，而且多发。结肠血管扩张与主动脉狭窄之间其实并无因果关系。结肠血管扩张的出现可能是因为反复发作的黏膜下静脉的轻度不全阻塞而引起，而后者则是结肠壁张力增加的结果。病变发展的最终结果往往是提供血供的小静脉和小动脉毛细血管的膨大、扭曲，进而形成小的动静脉异常交通(图92-4)。

结肠血管扩张导致的下消化道出血和憩室出血在临床上无法区分，它们都表现为无痛性血便。结肠血管扩张导致的出血可以严重的影响血流动力学稳定。目前其治疗方法很多，包括电凝法、注射法、热极电凝法和氩离子凝固术等。

## 十、小　结

老年大肠疾病是老年人群中主要的致病及致死性病因。疾病的诊断基于系统的病史询问及体格检查。借助现代的治疗手段，可以减轻大部分患者的病痛。

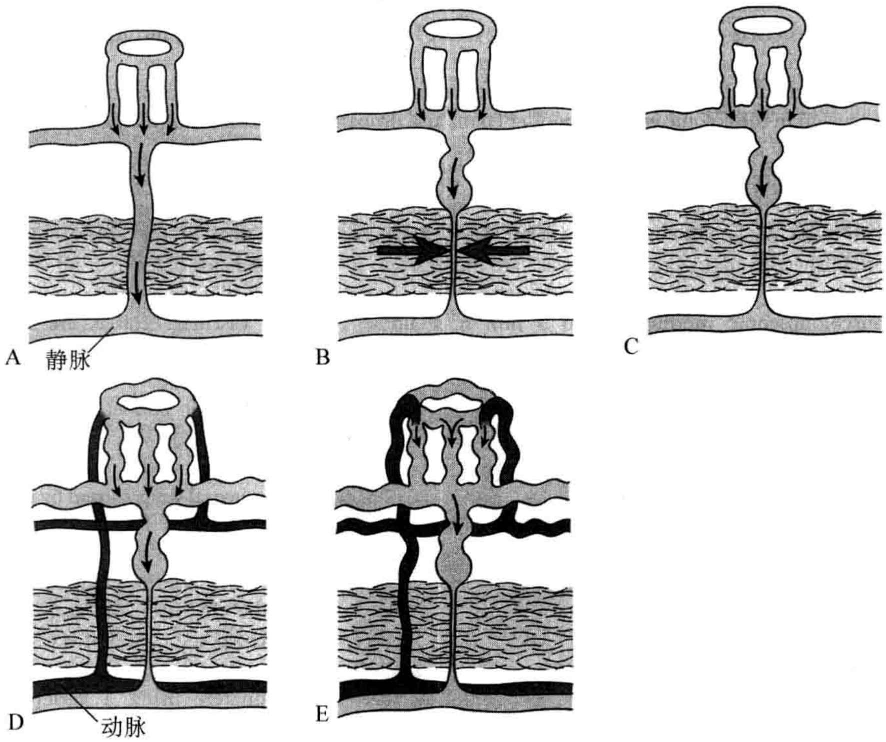



**图 92-4 盲肠血管扩张的分级**

A. 正常的静脉血管穿透肌层;B. 由于肌肉收缩或管腔压力的增加,静脉发生不全梗阻;C. 反复发作使黏膜下静脉膨大、扭曲;D. 静脉和深入黏膜下层的静脉旁路也会出现同样的扩张和扭曲;E. 最终,毛细血管环膨胀,毛细血管前括约肌收缩无力,进而形成小的动静脉异常交通



## 参考文献


[1] Brandt LJ, Boley SJ. Colon ischemia. Surg Clin N Am, 1992, 72:203.

[2] Brandt LJ, Greenwald DA. Gastrointestinal diseases in the elderly. In: Brandt LJ, Daum F, eds. Clinical Practice of Gastroenterology. New York, New York: Churchill Livingstone, 1998:1582-1583.

[3] Farrell JJ, Friedman LS. Colitis in the elderly. In: Bayless TM, Hanauer SB, eds. Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease. London: BC Decker, 2001:619-624.

[4] Greenwald DA, Brandt LJ, Reinus JF. Ischemic bowel disease in the elderly. Gastroenterol Clin, 2001, 30:2.

[5] Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic associated diarrhea. Arch Intern Med, 2002, 162:19.

[6] Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med, 2000, 342:78.

[7] Kang JY, Melville D, Maxwell JD. Epidemiology and management of diverticular disease of the colon. Drugs Aging, 2004, 21:4.

[8] Katz JA. Advances in the medical therapy of inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol, 2002, 18:4.

[9] Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gastroenterol, 1998, 114:6.

[10] Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, et al. Microscopic colitis: a review. Am J Gas Gastroenterol, 2002,

97:4.

[11] Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med, 2003, 349:24.

[12] Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. N Engl J Med, 1999, 341:137.

[13] Ure T, Dehghan K, Vernava AM, et al. Colonoscopy in the elderly: low risk, high yield. Surg Endos, 1995, 9:5.

[14] Wald A. Other diseases of the colon and rectum. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2006:2811-2814.

# 第93章　便　秘

原著　Danielle Harari
译者　严　祥　田爱平



## 一、引　文

便秘是老年人各种卫生保健中最常见的问题之一。在初级保健中以便秘就诊及经常使用轻泻药的患者以60岁以上者居多。自述有便秘的老年人便秘与焦虑、抑郁、健康状况感知力较差有关，而易感个体可能会导致粪便嵌塞、充溢性尿失禁、乙状结肠扭转和尿潴留。便秘会给患者带来较沉重的经济负担，因为从购买轻泻药到医疗护理都是比较大的开销。例如，据估计在英国有80%的为老年人服务的社区护士把便秘作为她们日常护理的一部分。在澳大利亚，对老年人群便秘情况进行了全面深入的半结构化的采访，总结出发达国家许多老年人对便秘感觉及相关问题如下：①当患有便秘时，他们会感到很不自在。②内科医生对便秘很轻视，觉得这并不是多么严重的问题。③患者都渴望得到一个解决方案，然而真正有用建议和信息通常却得不到。④同时，患者非常想自己解决，包括去买非处方轻泻药。⑤在生活方式的改变上存在障碍，如对于水果和蔬菜的摄入；因为怕尿失禁而不敢摄入过多的液体；不愿意一个人外出等。⑥1/4患者需要用各种方式手助排便。

在这一章里，将从流行病学、危险因素、临床表现、评估以及治疗来描述老年便秘。数据来源均是通过计算机检索英文文献(1966－2006年)，系统性综述网站包括Cochrane数据库，参考文献来源于最近的系统性综述和书的章节，以及专家委员会的报告和建议。证据的水平根据美国预防任务书制定。①优良证据水平：来源于良好的设计并实施的研究的一致性结果。②一般证据水平：研究结果显示较好，但是证据强度被数据，质量和研究的连续性所限制。③较差证据水平：由于数据、力度和研究的质量所限而导致证据不充足。

## 二、定　义

对于老年人群便秘的定义在医疗护理资料中都不一致。针对老年人的研究倾向于如下定义便秘：①主观报告；②有特异性的肠道相关症状；③日常服用轻泻药。

上述定义极少是在客观评价基础上进行的(如排便负担)。便秘的感觉常常因人而异。然而那些非特异性的便秘主诉(如“我有便秘”)使我们对于个体对于排便习惯的感知有了深入认识，因此，基于特异性症状(罗马Ⅱ号标准)的标准化定义被广泛应用于临床实践和研究中(表93-1)。一篇最近的系统性综述报道了北美将近63 000 000人符合便秘的罗马Ⅱ号诊断标准，其中大部分为65岁以上的老年人。老年人便秘较为重要的一种亚型是直肠排便延迟，占65岁以上社区人口的21%。罗马Ⅱ号诊断标准定义便秘和排便延迟均是以客观症状为基础的，临床上对于便秘的定义则是根据直肠或结肠是否有粪便堆积。这些客观评价对于脆弱的老年人群在某些因素下尤其适合(表93-2)。

## 三、便秘的患病率和相关症状

表93-3提供了从流行病学研究(即发病率、症状学和危险因素)的证据为基础的实践指南。

表 93-1 便秘的定义

| 便秘(罗马Ⅱ号标准) |
| --- |
| 在过去 12 个月内至少 12 周中有 25%以上的时间出现以下 2 个或 2 个以上症状： |
| 每周排便次数不超过 2 次 |
| 排便费力 |
| 粪便坚硬 |
| 有排便不完全的感觉 |
| 直肠排空延迟(罗马Ⅱ号标准) |
| 至少有 1/4 的时间有肛门阻塞感，并且排便时间长，大于 10min 才能完成排便运动；在任何时候都需要手法辅助排除粪便，即手指在肛门周围或者里面按压促进排便 |
| 临床便秘 |
| 通过直肠指检发现直肠中有大量的(硬的或软的)，肛周有大量粪便；或经腹部 X 线片发现结肠有粪便填充 |

表 93-2 造成对体质较弱老年人便秘情况低估的潜在性因素

| 体质较弱的老年人可能有以下因素 |
| --- |
| 由于交流或者认知障碍而不能诉说其肠道相关症状 |
| 虽然存在直肠或者结肠嵌塞的情况，但其排便活动是规律的 |
| 直肠感觉受损或者排便冲动受抑制，因而不能意识到直肠粪便嵌塞 |
| 有与结肠粪便嵌塞相关的非特异性症状如谵妄，厌食以及功能下降等 |

表 93-3 以流行病学证据为基础的实践指南

| 筛查 |
| --- |
| 由于 65 岁以上老年人有很高的便秘发生率，因而对这类人群应该常规询问是否有便秘症状(2) |
| 由于便秘发生率会随着年龄的增长而增长，因而对于 80 岁以上的女性和男性都应该常规给予筛查(2) |
| 在疗养院，应该将对老年人进行的便秘的周期性评估作为日常护理和医疗工作的一部分(2) |
| 对于无法表达或者有认知障碍者，应作为特别关注的对象(3) |
| 评估至少应该每 3 个月 1 次(因为在疗养院，3 个月内便秘的新发率为 7%)，最好是每个月 1 次(3) |
| 鉴别危险因素 |
| 老年便秘的危险因素的鉴别对于有效治疗是十分关键的(2) |
| 对体质较差的便秘的老年人的危险因素进行系统的鉴定应被纳入卫生保健机构的实践指南(3) |
| 对于同时患有其他能够增加便秘风险的疾病(如帕金森病、糖尿病)的患者，也应该给予便秘的常规筛查(2) |
| 评估 |
| 对于报告有便秘症状的患者，检查出其特异的肠道症状对于相关治疗非常重要(2) |
| 尽管排便频率减少是一个特异性的症状(3)，但在临床上，其并不能作为老年人便秘的指征(2) |
| 排便困难和直肠排空延迟是老年便秘的原发性症状(2) |
| 对于体质较差的老年人，应给予其客观的评估，因为这类人群并发症发生率很高(2) |
| 那些日常服用轻泻药的老年患者，应该定期评估其便秘的症状及是否适合长期应用轻泻药(3) |

(1) 有足够的证据支持，如来源于设计完好并正确实施的研究；

(2) 有相当证据支持，如虽研究结果良好，但是证据力度受到样本量，质量和重复性的限制；

(3) 支持的证据很少，即受到样本量、证据力度和质量的限制从而证据不足

(一)便秘的自我报告

一项以3166例年龄>65岁的老年人为基础的社区调查问卷显示，对于"你是否有复发性便秘?"，调查结果发现女性发病率为26%，男性为16%；在>84岁的老年人组里，女性和男性的发病率分别为34%和26%。年龄是发生自诉便秘的主要独立危险因素。在其他一些社区研究中也证明了便秘和年龄的关系，并显示在>65岁的老年人中，女性和男性的发病率分别高达34%和30%。直到80岁后男女的发病比率才基本平行。

(二)排便次数减少

每周2次或更少的排便是低于正常水平的，提示慢传输型便秘。与自我报告所不同的是，每周排便次数并不随着年龄而改变。在社区研究中发现如下几点：①只有1%～7%的年轻人群或者老年人群报道每周排便少于2次或者更少；②即使对那些服用较大剂量轻泻药的老年人群进行了统计学调整，每个年龄组的排便模式仍保持稳定；③在主诉便秘的老年人中，只有不到10%的人每周排便少于2次，而过半的人每天都有排便。

(三)排便困难

在主诉便秘的老年人中，除了排便次数减少外，还有其他什么？其主要包括排便费力和粪便坚硬。美国社区研究报道老年便秘的情况中，顽固性排便费力占65%，粪便坚硬占39%。直肠排空延迟是引发老年人便秘的一个原发性因素。65岁以上的社区老年人中有21%都有直肠排空延迟(根据罗马Ⅱ号诊断标准)，并且许多人都需要手法辅助才能解决排便的问题。而在体质较为敏感的人群中，排便困难可以造成直肠嵌顿以及粪便感染。

(四)需长期护理人群的便秘症状

需长期护理的患者，便秘并发症的发生风险将大大增加需要急性入院处理的便秘并发症(表93-4)。体质较弱的老年人的确排便次数减少，在疗养院有17%的病人及老年日托医院有14%的病人主诉每周排便次数只有2次或者更少。在长期护理人群的自我报告中，33%的病人主诉每周肠蠕动次数少于2次或者更少。一项芬兰的研究表明，居民中有57%的女性和64%的男性有慢性便秘和直肠排便延迟，在疗养院里，79%的女性和81%的男性患有慢性便秘和直肠排便延迟。英国一项研究表明，在64%的疗养机构人群中，尽管服用了轻泻药，但是还是有1/4的时间会发生排便费力，还有50%～74%的长期住院病人每日服用轻泻药，这说明排便困难的问题尚未解决。

表93-4 老年人便秘的并发症

| |
|---|
| 大便失禁(1) |
| 粪便嵌塞(1) |
| 粪石穿孔(3) |
| 尿潴留(2) |
| 乙状结肠扭转(2) |
| 获得性巨结肠(2) |
| 直肠脱垂(3) |
| 憩室病(2) |
| 生活质量受损(3) |
| 痴呆患者烦躁(3) |

(1)有足够的证据支持，如来源于设计完好并正确实施的研究；

(2)有相当证据支持，如虽研究结果良好，但是证据力度受到样本量，质量和重复性的限制；

(3)支持的证据很少，即受到样本量、证据力度和质量的限制从而证据不足。

## 四、病理生理学

病理生理学研究显示老年人易导致便秘的下消化道的改变并不与年龄相关。这与流行病学所显示的结果是一样的，首先排便的频率并不随年龄的增长而改变；其次便秘的症状在同时患有其他病的老年人中更为常见。外界因素如日常活动、液体摄入量、膳食纤维、并存疾病以及药物等均会影响到结肠的蠕动和传输，从而会对便秘的病理生理产生影响。

(一)结肠功能

结肠蠕动依靠中枢和自主神经、肠壁神经及其受体、环状平滑肌和胃肠激素的协调作用。结肠的传输复合动力是由于巨大的粪便内容物导致腔内压力的增加所激发的。有关研究对于肠运输的总时间(不透X线的标志物从口腔到肛门，通常5d内会排出80%)发现，健康老年人的结肠活动及进食后胃结肠反射等方面和年轻人比较，并无差异。不管怎样，有慢性便秘的老年人肠运输总时间延长，可达4～9d。显影剂在通过左结肠

时尤其较慢，从而会导致乙状结肠粪便滞留，从这一点可以看出结肠运输总时间延长是由于乙状结肠运动功能障碍所致。这种运输时间的延长在长期卧床患者中尤为明显，在 6～14d。较长的运输时间会通过减少水分和减小粪便的体积加重结肠的功能障碍，从而会减小肠腔内的压力，继而减少传输动力复合体的形成及结肠的推进活动。

### （二）老年便秘患者的结肠功能障碍的内部机制

一些生理学研究得到了一些关于老年便秘患者结肠功能改变内部机制的假设（表 93-5）。随着年龄增长，左半结肠的胶原沉积也会增加，而这会影响到结肠肠管的顺应性和运动能力。直接电生理测量老年患者的结肠活动能力，发现便秘患者乙状结肠对比沙可啶肠溶片（肠肌丛直接激动药）的动力反应性减弱，从而提示存在内部神经支配缺陷。肠肌丛功能障碍或许可以部分解释为什么老年便秘患者的肠运动度会下降。肠肌丛的神经总数是减小的，这种神经元的减少和结肠假黑皮病细胞出现无关，说明使用蒽醌类的轻泻药不是主要原因。

表 93-5 老年便秘的病理生理机制

| 老年便秘的病理生理机制 |
| --- |
| 慢性便秘 |
| 内源性肠肌丛功能障碍 |
| 结肠壁胶原沉积增多（年龄相关） |
| 支配环状平滑肌的抑制性神经减少（年龄相关） |
| 血浆内啡肽和胃肠道受体的结合增加（年龄相关） |
| 某些外源性因素所导致的肠道运输时间延长（活动少、饮食、药物和并存病） |
| 直肠排空延迟 |
| 由于抑制或者忽略排便冲动而引起的排便困难 |
| 骶髓功能障碍 |
| 骨盆下降 |
| 骨盆底肌协同动作障碍（盆底肌肉和肛门外括约肌的反常收缩） |
| 肠易激综合征 |
| 腹部肌力较弱 |

另外一个可能的内部机制是年龄相关的抑制性神经元的密度的减少及缺陷，或者是肠平滑肌上抑制性神经肽的结合位点减少。不同年龄人群结肠体外研究发现有年龄相关的抑制性神经肌肉接头电位减少，但并无抑制性神经肽的减少。这种年龄相关的下降在女性较男性更早。传入到环状平滑肌的抑制性神经数量的减少，会导致乙状结肠运动失调，造成了有其他危险因素的老年人肠传输时间的延长和便秘的产生。60 岁以上的老年人血浆中 β-内啡肽的含量增高，与肠壁和肠肌丛中阿片受体的结合力也升高。从而产生松弛结肠紧张度、动力下降以及抑制胃结肠反射的影响。

还有一个有趣的现象是，便秘在非溃疡性消化不良的患者中更易发生，这两种临床状况均与胃肠道动力降低有关。

### （三）肛门直肠功能

正常排便活动时，结肠活动将粪便推入直肠壶腹部形成膨胀并介导肛门内括约肌的平滑肌松弛，随后是肛门外括约肌和骨盆底肌即受阴部神经支配的骨骼肌的反射性收缩。大脑接收到排便的信号，使得肛门外括约肌自发松弛，同时直肠在腹壁肌肉收缩的帮助下完成排便活动。

### （四）年龄相关的肛门直肠功能的改变

随着年龄的增长，肛门内括约肌的收缩节律会下降，这种趋势尤其常见于 80 岁以上的老年人。临床上会导致老年人大便失禁，且常伴有软条状便。年龄与肛门外括约肌和盆底肌力量的下降之间有更确切的关系（女性较男性明显），其参与排便困难的发生机制。肛门直肠角不能张开和老年妇女过度会阴下降会导致便秘。在模拟排便的研究中，有 37%的非便秘老年人不会排出小球状粪便。排便时间延长可能会压迫阴部神经，进而会加重已存在的薄弱部位。随着正常的年龄增长直肠的运动度会下降，在老年人中更明显。然而直肠的感觉并不随着年龄的增长而产生变化。

### （五）老年人的肛门直肠功能障碍

共有 3 种肛门直肠功能障碍可造成老年直肠排空延迟。

首先，最常见的就是直肠运动障碍，以直肠运动减少、与直肠扩张相伴行的直肠顺应性增加及因抑制排便冲动导致直肠感觉受损为特点。之后，随着直肠的进一步扩张，才会反射性地触发排便机制。这些病人往往在腹部 X 线检查后才会发现滞留在直肠中的坚硬的或者松软的粪便，而病人往往没有感觉。直肠扩张也会导致肛门内括

约肌的松弛继而引起粪便感染。一项研究显示仅14%有直肠嵌顿病史的老年便秘患者的直肠收缩功能可以被引出。有假说认为直肠运动度降低是由于骶髓功能障碍(因缺血或者脊髓狭窄)导致的副交感神经节支配不足(表93-5)。在很大一部分老年人中,直肠运动障碍是因痴呆、抑郁、运动量少及疼痛性直肠肛门疾病而抑制排便的冲动引起。腹内压增高可以有效克服直肠运动障碍,以增高直肠内压而利于排便,然而,老年人腹肌力量较为薄弱,从而限制了他们在这方面的代偿能力。

骨盆底肌协同运动障碍,虽然多见于年轻妇女,但在老年人中会引起直肠排空延迟。这是由于肌肉收缩不协调,或骨盆底肌和肛门外括约肌在排便过程中松弛障碍造成的,经测压研究发现,在用力排便时,肛管压力有着反常的增加。此类异常的排空形式则多见于严重的或有长期直肠排空延迟症状的患者及帕金森病患者中。

另外一种肛门直肠功能障碍就是直肠张力增加及肠壁的顺应性减小为特点的肠易激综合征。直肠肛门功能实验发现与对照组比较,肠易激综合征患者对于直肠扩张疼痛的感觉是增加的。肠易激综合征在老年人群中通常是以便秘为主要症状的。而这些老年人通常有多年的排便困难病史以及其他一些肠易激综合征的症状如肠道黏液、腹胀及疼痛。

## 五、老年人便秘的危险因素

不管是流行病学还是病理生理学都强调了寻找导致便秘的危险因素的重要性。一项针对疗养院中的老年人进行的前瞻性研究检查了一些能够预示新发便秘的基本特点。结果发现7%即1291例患者3个月后得了便秘。造成便秘的独立因素有白色人种、液体摄入减少、肺炎、帕金森病、变态反应、长期卧床、关节炎、用5种以上药物者、痴呆、甲状腺功能低下以及高血压等。作者认为变态反应、关节炎以及高血压为主要相关因素,因为治疗这些疾病的药物有导致便秘的不良反应。还有的研究认为入院治疗本身就是老年人便秘的独立危险因素。表93-6总结了以证据为基础的老年人便秘的危险因素。

**表93-6 老年人便秘的危险因素**

| 危险因素 |
|---|
| 药物 |
| 　同时使用多种药物治疗,如≥5种[2] |
| 　胆碱能药物如三环类抗精神病药物、抗组胺药物、止吐药等[1] |
| 　阿片类药物[2] |
| 　铁补充剂[3] |
| 　钙通道阻滞药如维拉帕米和硝苯地平[2] |
| 　钙补充剂[2] |
| 　非甾体类抗炎药[2] |
| 运动度受损[2] |
| 疗养院中的患者[2] |
| 神经系统疾病 |
| 　痴呆[2] |
| 　帕金森病[1] |
| 　糖尿病[1] |
| 　自发性神经征[2] |
| 　卒中[3] |
| 　脊髓损伤疾病[1] |
| 抑郁[3] |
| 脱水[2] |
| 低纤维摄入饮食[3] |
| 代谢紊乱 |
| 　甲状腺低下 |
| 　高钙血症 |
| 　低钾血症 |
| 　尿毒症 |
| 　接受肾透析治疗的患者[3] |
| 机械性梗阻如肿瘤和直肠脱垂等 |
| 缺少隐私及安慰 |
| 上卫生间不方便[3] |

[1]有足够的证据支持,如来源于设计完好并正确实施的研究;

[2]有相当证据支持,如虽研究结果良好,但是证据力度受到样本量,质量和重复性的限制;

[3]支持的证据很少,即受到样本量、证据力度和质量的限制从而证据不足

### (一)运动度下降

运动障碍是老年人便秘的一个常见危险因素。不管是家居或者是长期护理的老年人多一些体育活动包括规律的散步都可以直接降低自我报告或者症状特异性便秘的报道。研究发现,在调整了年龄因素、共患疾病因素及其他临床因素后,

疗养院老年人运动度下降与大量服用轻泻药关系极为密切。研究显示，非卧床老年人的肠传输时间为 3d，而卧床病人为 3 周，尽管有些并发症也参与其中。一项对于青年男性志愿者的研究发现，连续卧床 1 周之后，乙状结肠的传输时间和排便的频率都减少。已有报道说明活动可以增加结肠推进性蠕动（慢跑者腹泻），在进食后尤为明显。在一项针对 36－61 岁的女性的人口调查研究中发现，日常的体力活动和便秘（定义为每周排便 2 次或者更少）次数减少是有关系的，并且当日常活动量增大时，这种关联强度会有所增加。基于以上结果，增加日常活动量或许会减少老年性便秘的问题。

**（二）药物不良反应**

同时服用多种药物本身就会增加老年人便秘的危险性，尤其是在疗养院内，平均每个老年人每天都会摄入 6 种处方药物。

抗胆碱能药物可通过与乙酰胆碱受体位点结合产生的抗毒蕈碱效应导致肠道平滑肌收缩减少，甚至在某些情况下（如有精神分裂症的患者服用镇静类药物），长期用药会导致巨结肠。两项关于疗养院住院病人的横断面研究发现，在排除年龄、性别、功能和认知因素的干扰后，抗胆碱能药、抗抑郁药物与每日服用轻泻药密切相关。其中一项研究发现，抗胆碱能药、镇静类药物和抗组胺类药物也会对每日轻泻药服用量产生影响，而非抗胆碱能镇定药则与便秘无关。最近一项针对 532 例社区老年退伍军人的研究发现，有 27％的个体都在服用抗胆碱能类药物，而其中有 42％都有便秘，其发生率大大高出了不服用药物者。

虽然老年人在服用阿片类药物后易发生便秘，但是美国最近一项针对疗养院有持续性良性疼痛病例的研究表明，相比没有服用阿片类药物的病例，长期慢性服用阿片类药物的老年人便秘的发生率并没有增加，且在一定程度可以提高病人的功能状态和社交能力。长期服用镇痛药的老年患者的便秘比较容易处理（在适当的时候给予适量的轻泻药或栓剂），还有一项重要的发现，在一些虚弱的老年人中，疼痛往往没有得到有效治疗，这可能是由于担心镇痛药所带来的不良反应。在众多的镇痛方案中，有关社区中给予慢性疼痛成年患者阿片类药物的研究发现，所有持续释放的口服方案导致便秘的概率是一致的。而与口服药物比较，皮肤贴片（如芬太尼）导致便秘的发生率则较低。

所有的铁补充剂如硫酸盐、延胡索酸盐及葡萄糖酸盐都会导致成年人便秘，便秘产生取决于体内对铁剂的吸收量。缓释制剂对于结肠的影响较小，这是由于其将铁剂通过十二指肠并运往小肠处，而小肠是恰恰铁剂吸收最为薄弱的地方。每天给予老年人＞325mg 的硫酸亚铁不会增加铁的吸收，但是会加重胃肠道不良反应的出现。静脉内注射铁剂不会导致便秘，可以作为服用口服补铁剂后会出现便秘的慢性贫血患者（如慢性肾脏疾病）的替代治疗。

近 5 年对于服用钙剂的老年妇女的研究显示唯一的不良反应是便秘，治疗组 13.4％的病人有便秘，而在安慰剂组有 9.1％发生便秘。研究发现钙剂会减少骨质丢失及老年妇女的骨折率，但是长期依从率很低，便秘是其中原因之一。

钙通道阻滞药通过抑制体内平滑肌细胞对钙的吸收，改变管腔内电解质和水的转运，会降低低位肠道的运动度，尤其是在直肠乙状结肠处。有很多关于老年人服用钙离子拮抗药后出现严重便秘的报道，在这一类药物中，硝苯地平和维拉帕米是影响肠道运动度的最有力的抑制药。

非甾体类抗炎药是老年人发生便秘的危险因素，原因可能主要是对前列腺素的抑制。在一项大样本量的病例对照原始研究中发现，相比于消化不良，导致病人停用非甾体类抗炎药的最主要原因是便秘和排便费力。非甾体类抗炎药是导致慢性便秘病人发生粪石穿孔的原因。中年妇女 1 周内服用 15 片及以上的阿司匹林与便秘的发生相关。

不论是在社区内还是在疗养院，抗酸药都与老年便秘的发生是有关系的。

**（三）膳食因素**

1. 膳食纤维　粗粮、纤维、水果、大米以及热量的摄入减少均是影响便秘发生的因素。英国一项调查发现，随着年龄的增长，水果、蔬菜的摄入会减少。目前认为便秘的发生率增高可能是因为现代食物的处理过程使得食物更加精炼，粗糙食物含量下降。对于那些有地中海饮食习惯的老年欧洲人的研究发现，因为地中海饮食富含水果、蔬

菜以及橄榄油，便秘的发生率就低，在>50岁的老年人中仅为4.4%。而德国一份调查问卷显示，无论便秘与否，巧克力、白面包是导致硬块粪的最主要食物成分。

2. 热量　老年人群的低热量摄入和便秘的发生有关。一项对芬兰所有疗养机构的研究发现，营养不良与便秘相关。一方面便秘或粪便阻塞可以导致厌食症，另一方面，低热量的摄入又会加重便秘。

3. 肠内营养　在接受肠内营养的患者中，便秘是公认的问题。一项对于西班牙平均年龄>76岁的住院患者的前瞻性调查研究发现，经鼻胃管灌食治疗后的并发症中有30%是便秘。肠内营养内可以加入纤维成分，然而目前尚无证据提供相关数据显示加入纤维成分后，便秘是否减少。

**(四)液体摄入**

1. 摄入量　经流行病学调查体内液体摄入过少与便秘的发生有关，且还会减慢肠传输时间。帕金森病患者水分摄入减少直接和病人便秘的严重性相关。对青年男性志愿者限制1周以上水分的摄入结果显示，会大大减少他们排便的次数。而老年人则更容易发生脱水，因为：①其对口渴不敏感；②对高渗性刺激，有效的激素反应降低；③会因身体或认知受损而限制水分摄入；④为了控制尿失禁从而自主减少水分摄入。

2. 酒精和咖啡　日本一项对于便秘的研究及调查显示，男性饮酒是便秘的保护因素。而美国对于中年妇女人群的调查显示酒精消耗量超过12g/d以及低中度咖啡因摄入都会导致肠蠕动次数减少。在青年志愿者的研究发现，黑咖啡可以提高结肠运动度，尤其是在食后4min在直乙状结肠处(饮热水无此反应)，提示咖啡因会触发胃结肠反射。

**(五)帕金森病**

患有帕金森病的病人发生便秘主要是由于以下3个病理学因素：①肠肌丛的多巴胺神经元的原发性变性会延长结直肠运输时间；②骨盆底肌的协同动作障碍会导致排便推迟并延长排便时间；③与同龄正常人相比，在排便时腹腔内压力会有小幅度增加。

在疾病早期，便秘即可为主要的并发症，甚至在10～20年或以后，才出现主要症状。在一项24年的研究中(檀香山)发现，在男性，每天少于1次的排便将来患帕金森病的危险性升高3倍。最近一项研究发现，根据罗马标准，临床上帕金森病患者59%都患有便秘，33%的患者都很担心其肠道问题，而在同龄无神经系统疾病的对照组中则有21%的老年人发生便秘。抗震颤麻痹药物能够进一步加重便秘。骨盆底肌协同动作障碍影响到60%的帕金森病患者，并且难以治疗。将肉毒素注射到耻骨直肠肌现已被用于改善帕金森病患者的结肠排空，且疗效较理想，但是需要每3个月注射一次才能维持临床效果。重复注射需经临床评估后才能继续进行。

**(六)糖尿病**

土耳其一项针对2型糖尿病门诊病人的研究显示有56%的2型糖尿病患者有便秘，在对照组中则降至30%。神经病学症状评分与轻泻药的使用和排便费力有关。有自主神经病变的糖尿病病人患便秘的可能性大，这是由于其肠传输时间显著减慢并且正常的胃结肠反射被破坏。然而，1/3有便秘的糖尿病病人并无神经病变的症状，因此在老年人中应该考虑到一些可逆的潜在因素(如药物、活动度以及液体摄入量)。事实上，美国一项社区研究发现，男性1型与2型糖尿病相比，便秘以及轻泻药的使用都要高一些，而这种差别与钙通道阻滞药的使用有关而与自主神经病变无关。急性的高血糖症会抑制胃结肠反射和结肠蠕动，因而胰高血糖素的控制是关键。体质较差以及卧床不动的糖尿病老年病人其肠传输时间可延长至(200±144)h。以色列一项研究显示，长期糖尿病住院病人延长的肠传输时间在应用阿糖胞苷后可以大大缩短，这是由于阿糖胞苷是具有潜在性导致腹泻作用的一种α葡萄糖苷酶抑制药。有时，肠运动障碍可以导致细菌过度增长以及在临床上造成暴发性腹泻，可以给予红霉素以及长效胃肠动力药甲氧氯普胺。

**(七)痴呆**

痴呆患者容易发生直肠运动功能障碍，部分是由于忽视了排便冲动导致的。一项研究中，让青年男性压抑排便的感觉，结果会延长在乙状结肠处肠运输时间并造成排便次数的减少。流行病学研究发现，疗养院里痴呆患者的认知损伤与便秘有紧密联系。而非阿尔茨海默病痴呆的老年人

如帕金森病、路易斯小体病以及血管性痴呆患者较阿尔茨海默病痴呆的患者更易出现自主神经系统的症状，包括便秘。

**（八）情绪相关障碍**

在自我报告中，抑郁、精神压力及焦虑均与老年人便秘的发生有关。在一些特定的情况下，便秘是精神疾病的躯体表现。所以在临床上，一定要对有精神压力或焦虑的病人诉说的便秘症状加以仔细评估并进行鉴别。

**（九）卒中**

在卒中恢复病房中60%的患者都受到便秘的影响，并且很大一部分都合并有直肠排出延迟和肠运输时间缓慢。居住在社区的卒中恢复患者，其肠道排空的问题会因由于功能障碍导致去卫生间有困难而加重。卒中患者的大便失禁这一情况，相对于卒中相关因素如病情严重程度和病变的范围等，更多是因为残疾而导致去卫生间困难和服用抗胆碱能药物。卒中所引起的腹肌和骨盆底肌肌力降低也是其导致便秘的原因。

**（十）脊髓损伤性疾病**

便秘会影响到大多数有脊髓损伤性疾病的患者。年龄和病情的相互作用造成慢性便秘的并发症如获得性巨结肠病，这种情况常见于50%以上的有脊髓损伤的病人。由骨关节退行性变所引起的腰椎狭窄会造成马尾病变从而引起严重的直肠排空延迟。一项研究显示，年轻人中有马尾神经病变的患者其乙状结肠排空率只有27%，而健康对照组的排空率则为81%。

**（十一）代谢性疾病**

低钾血症可产生神经功能障碍，这种障碍会减少乙酰胆碱对肠道平滑肌的刺激作用，从而延长肠道运输时间，其中结肠假性梗阻和乙状结肠扭转的病例除外。高钙血症会引起肠外源和内源神经支配传导延迟。而甲状旁腺功能亢进术后，可以逆转上述高钙血症所引起的肠道神经肌肉功能障碍。有黏液性水肿的病人，其水肿的肠道壁有黏多糖的沉积，然而目前尚不明确这是否就是甲状腺功能低下所引起的结肠运动度低下的原因。长期慢性肾脏病变透析会更加延长年龄相关的肠运输时间，经血液透析者较经腹膜透析者更为严重。日本一项调查问卷显示，有63%的血液透析患者都抱怨有便秘。而其主要原因被认为是低纤维的摄入以及为避免高钾血症而大量使用的树脂，这会抑制透析病人的排便神经冲动。树脂的使用还会增加老年人粪便嵌顿的危险性。

**（十二）结直肠癌**

结直肠癌与便秘和轻泻药的使用均有关系，然而这种危险性的关联因受到潜在习惯的影响而变得不是那么明显。一项研究发现，在去除了年龄和混杂因素后，每周少于3次的排便会导致结肠癌的危险性会升高2倍，尤其是在黑色人种妇女中极为常见。随着年龄的增长，结直肠癌的发病率会增高，对于老年人更要提高警惕。然而，单纯的便秘尚不能作为结肠镜检查的指征。

**（十三）脱肛**

老年多产妇中，阴道后壁脱垂和脱肛并不少见，其直肠排空延迟的危险性较高，尤其会导致排便不全并且需用手动辅助排便。这很有可能是由于机械性梗阻造成的，因为有阴道前壁脱垂的妇女与其便秘并无确定关系，

## 六、临床表现

表93-7列出了老年便秘患者较为重要且应引起重视的肠道病史。只有确诊排便困难才能给予患者正确有效的治疗。表93-2列出了体质较差的老年便秘被低估的原因。相反，便秘患者往往会低估每周的排便次数，因此有必要将便秘患者每周排便的频率、特征及相关症状列成表格。近期肠道习惯的改变可能是由于如药物及卒中等原因所致，如果无明显原因的肠道习惯改变，就需要考虑结直肠癌可能。腹痛、直肠出血以及非特异性症状如体重减轻和贫血等出现时，则要警惕肿瘤的发生。

应询问并检查肛周粪便污染，由于这种情况较为尴尬，因为患者往往不愿主动说明。在一项针对疗养院的大型研究中，38%的老年便秘患者其内衣上可见粪便污染。溢出性大便失禁的主要表现是频繁的被动排水样便，有时候会让患者和护理者（偶尔是保健医疗提供者）误认为是腹泻而非便秘。在有粪便污染和粪便失禁的情况下，必须要排除粪便嵌塞。在老年人中需要考虑的其他重要诊断是轻泻药使用不当或其他药物不良反应或未被诊断的肠道疾病造成的稀便。其中在老年人中较为流行的肠道疾病包括难辨梭菌结肠炎，

乳糖不耐受(年龄在60－79岁的人群较40－59岁的人群更为普遍)及迟发型克罗恩病和肿瘤。

表 93-7 老年便秘的诊断

| |
|---|
| 排便史 |
| 每周排便次数 |
| 粪便性状 |
| 排便是否费力/注意直肠排空延迟的症状 |
| 便秘持续的时间 |
| 大便失禁/肛周粪便污染 |
| 肠易激综合征的症状如腹痛、胀气及排黏液 |
| 左下腹疼痛或者出血 |
| 既往和现在轻泻药使用的情况 |
| 心理和生活质量对肠道问题的影响 |
| 尿潴留/下泌尿道症状 |
| 一般状况病史 |
| 情绪/认知 |
| 系统疾病的症状如体重减轻和贫血 |
| 相关的并存症如糖尿病、神经系统疾病等 |
| 运动度 |
| 饮食 |
| 用药情况 |
| 去卫生间途径的情况如浴室的位置、肢体运动是否灵敏、视力 |
| 专科体查 |
| 肛门指检检查内外括约肌张力 |
| 肛周感觉/肛门皮肤反射 |
| 直肠脱垂/痔 |
| 骨盆底下降/脱肛 |
| 腹部触诊以及听诊 |
| 神经病学方面、认知度以及功能的检查 |
| 测试 |
| 腹部X线平片的指征 |
| 　临床怀疑有便秘，但直肠是空的 |
| 　粪便嵌塞的评估 |
| 　尽管已经排除了直肠嵌塞，但是还是有持续性的大便失禁 |
| 　对于腹胀、腹痛或者急性不适的评估 |
| 　在加大轻泻药的使用量的情况下，持续主诉有便秘症状 |
| 结肠镜的指征 |
| 　系统疾病如体重减轻、贫血等 |
| 　直肠出血 |
| 　在没有明确危险因素的情况下，大便肠道习惯的改变 |
| 肛门直肠功能测试的指征 |
| 　有严重的或持续的直肠排空延迟 |
| 　持续性大便失禁并且临床证据显示肛门括约肌肌力减弱 |

IBS(肠易激综合征)对于老年人来说是一个排除性诊断，只有那些常年有肠易激综合征的间歇性症状如腹胀、排便后腹痛减轻、排黏液以及排便不尽感等的症状才考虑IBS的诊断(罗马标准)。与排便有关的腹痛应该警惕是否伴有直肠缺血及其他更常见的相关肛门直肠病变。除非已经明确了出血的部位是来源于肛裂或者痔，直肠出血时应该警惕有肿瘤的发生。低位尿道的症状可能会因便秘而加重，也应该引起重视。

病人对于疾病的态度如积极、接受、否认、痛苦或淡漠，疾病对其生活质量的影响如正常家庭生活、社会交往、身体以及工作等活动等，都应纳入病史。很大一部分医护人员都认为，随着年龄的增长，便秘是不可避免的，质量工作显示病人觉得他们便秘的情况没有引起医护人员足够的重视。彻底全面的临床病史的采集和评估是搞好医患关系的极其重要的第一步，因为对于一个慢性疾病只有这样才能得到双方都满意的治疗效果。

## 七、临床诊断

### (一)直肠指检

凡是主诉有便秘的病人都应给予直肠指检来确定病人是否有直肠嵌顿、直肠膨胀、痔、肛门直肠疾病以及肛周粪便污染等。直肠内粪便嵌顿时的滞留粪便未必都很硬。有直肠排空延迟且经常服用泻药的病人常常可以看到软便。直肠指检时没有发现粪便尚不能排除便秘。检查时发现有扩张的直肠和潴留的粪便可提示直肠运动障碍。在检查时，通过嘱咐病人“使劲-放松”时感觉手指周围的压力来测其肛门外括约肌的张力。而病人肛门内括约肌张力减低，则可通过诸如手指容易进入肛门和当轻轻牵拉肛周时手指与肛门之间出现较大空隙而得以确认。当肛门括约肌肌力减弱时，医生一定要想到：①谨用泻药，以防止由于过度应用泻药而使粪便软化，从而诱发粪便漏出；②应该指导病人进行强化肛门括约肌肌力的锻炼(表93-8)。肛门反射消失(轻刮肛周皮肤会诱导可见的肛门括约肌的收缩)，尤其是肛门麻痹时提示可能存在严重的骶髓功能障碍及相关的直肠运动障碍。直肠镜是一项简单、快捷以及有用的检查方法，在内痔和直肠壁异常时尤有明确的诊断

**表 93-8 对于患者的健康教育**

| 对于患者的健康教育 |
| --- |
| 排便习惯和位置 |
| 在有排便冲动感的时候立即去厕所而不要耽误 |
| 在不忙的时候每天专门安排一个时间，去卫生间（建议在早餐后） |
| 如果你有排便费力或者肛门阻塞情况，保持轻松愉快的心情将有助于排便 |
| 当有排便费力情况时，在卫生间使用脚蹬会比较有用，因为这样可以在排便的时候增加腹部肌肉的收缩强度 |
| 腹部按摩 |
| 将枕头垫于头部和肩膀下面 |
| 膝关节应该弯曲并且在其下垫上枕头作为支撑 |
| 在腹部盖一个小薄被 |
| 给予腹部持续但轻柔的环形按摩，从右侧开始往左侧按摩 |
| 每次按摩大约 10min |
| 腹部按摩将是一个愉快的过程，但是有不适时可以停止 |
| 饮食 |
| 为了预防便秘起见，建议多食以下 A 类食品少食 B 类食品。A 类食品主要是使大便变软并容易排出，因为其中含有大量纤维。B 类食品会使大便变硬，因为它会使肠内容物结合在一起 |
| A 类食品：新鲜水果、梅干或其他干果、全麦面包、粗粮面包、麦麸谷物和麦片粥、沙拉、烹饪过的蔬菜（最好带皮）、豆类以及小扁豆属等 |
| B 类食品：牛奶、硬奶酪、酸奶、白面包或者薄脆饼干、精致谷类、蛋糕、煎饼、面条、大米、巧克力、奶油汤 |
| 建议逐渐增加纤维摄入量，因为突然食用大量纤维会致腹胀和不规律肠活动，并且一天里每一餐都摄入纤维很重要，而不是只在一餐如早餐食用 |
| 每天摄入液体并逐渐增加至 8～10 玻璃杯的量，尝试喝大量水、水果汁以及气泡饮料 |
| 括约肌锻炼 |
| 学习做锻炼 |
| 双膝微分开，保持一个舒适的坐姿。现在开始想象你在试图阻止排便。需要挤压臀部肌肉，尝试尽可能挤压并且提起肌肉，并且应该能感受到肌肉在动，要保持臀部、腹部和腿部完全不动，要感受到后部皮肤收缩提起放下的感觉，一定要去感受这种感觉。因为这是在锻炼肛门括约肌的功能，在挤压肌肉时不需要憋气 |
| 尽可能地收紧和提起肛门括约肌。提起时最少 5s，放松至少 10s |
| 重复这样的锻炼至少 5 次，这对于加强肌肉非常有效 |
| 然后，大约用一半的力气提起肌肉，看看可以坚持多久，然后放松至少 10s |
| 重复至少 5 次，这对于肌肉的耐受力非常有用 |
| 尽可能紧并且快的提起并收紧肌肉，重复多次，试试在感觉到累以前可以做多少次，尽量做最少 5 次提起，并且每天坚持做至少 10 次 |
| 做上述动作，每天坚持至少 5 次，当肌肉加强后，你将会感受自己可以坚持的时间更久 |
| 加强肌肉的锻炼不是一两天就可以完成的，在规律锻炼的前提下，坚持好几个月才会完全恢复肌肉的力量 |
| 栓剂使用说明 |
| 栓剂可以通过护理人员或者陪护插入肛门，自己有能力的情况下可以自行插入 |
| 如果有必要的话，应该先去卫生间排空肠道 |
| 洗手 |
| 将栓剂上面的油质或者包装去掉 |
| 侧卧，下面的腿伸直上面的腿弯曲，或者蹲着 |
| 轻柔但是稳固地将栓剂插入，窄头先进入，用一手指按住并尽可能深地插入（深度大约 1in，1in＝0.0254m），以使其不会掉出来 |
| 接下来，你会有想将栓剂排出的感觉，将双腿夹起并且保持静止状态持续几分钟 |
| 在初始的 10～20min 尽量不要清空肠道 |

价值。如果发现有直肠嵌顿和排空延迟,还应测量排泄后残留尿量,因为可能同时合并有尿潴留。

**(二)骨盆底脱垂及直肠脱垂**

当病人处于侧卧位时,让其加大腹压,可以看到会阴下降过多,正常人会阴下降不应超过 4cm。通过这种方式还可以诊断出肛门脱垂,尽管病人在马桶上做排便动作时只能观察到较低程度的直肠脱垂。而对于所有便秘的妇女则应检查其阴道后壁有无脱垂,尤其是对于有排便不尽感和需手助排便的妇女。

**(三)综合评估**

对于老年便秘患者给予全面的评估,重点是易患因素。病史询问应包括非处方用药情况、饮食和液体摄入量。检查应包括认知、情绪和功能各方面。实验室检查则应包括全血细胞计数、血浆电解质、葡萄糖,以及骨骼、肝和甲状腺等功能。

**(四)腹部 X 线平片**

在全面彻底地询问病史和检查的基础上,可以对病情做出临床诊断。然而,腹部 X 线平片对于虽然没有直肠嵌顿但是经高风险评估后怀疑有结肠内容物充盈的患者、有便秘相关症状或者大便失禁的患者还是非常有用的。对于那些虽然长期服用轻泻药仍持续有便秘相关症状的患者,腹部 X 线平片的结果可以指导治疗以下情况。

(1)没有粪便:给予病人相关健康教育,即如何维持正常肠道习惯,不增加甚至减低轻泻药的用量。

(2)结肠显示有粪便负担:给予病人相关健康教育,即如何维持正常的生活方式并改变轻泻药的种类或者增加轻泻药的使用量。

(3)结肠无粪便,但直肠有粪便:病人需要肛门栓剂或者灌肠,无需增加或可能应减少轻泻药的使用。

大量粪便堆积在降结肠和乙状结肠中及盲肠中有粪便而非空气都与肠传输时间延长有关(图93-1)。在无急性病症的情况下结肠扩张(超过最大直径 6.5cm)可以提示神经源性的肠道功能障碍,并预示病人有较高的结肠嵌顿的复发率。直肠扩张(>4cm)可预示运动障碍和排空问题。最后,当病人有腹胀或者腹痛时,应对患者进行腹部 X 线平片检查以除外某些急重症如继发于严重嵌塞的乙状结肠扭转和小肠梗阻。



**图 93-1 一例 83 岁患有帕金森病且有长期持续性粪便漏出者的腹部 X 线平片**

在家庭护理时,他的妻子每天需要为其更换 6 次衣物。从图中可见,其直肠乙状结肠完全嵌塞,其上方扩张的小肠显示梗阻。因粪便嵌塞而紧急入院,给予灌肠和栓剂后完全解决了他的大便失禁问题。目前他和家人接受了如何使用规律使用轻泻药和栓剂的健康教育,以及更适当的生活方式

**(五)结肠镜检查及其准备工作**

单纯的便秘不能作为结肠镜检查的指征,其肿瘤的发生率和那些首次用结肠镜筛查肿瘤的无症状患者相似。在有系统性疾病或实验室检查提示异常时,则需要更仔细的检查。老年人通常会用结肠镜来代替钡剂灌肠,这是由于结肠镜给患者带来的痛苦相比较钡剂灌肠要小得多,而且诊断的敏感性也会更高。一篇关于 400 例行结肠镜检查的 80 岁以上的老人的评价指出,结肠镜是较为安全的检查方式,并且对于便秘、腹痛这些症状的肿瘤检出率为 2%,而出血症状的肿瘤检出率则为 12%。

在老年人中经常会出现因肠道准备不足而导致结肠镜检查失败。高龄、便秘、轻泻药的使用,三环类抗抑郁药、卒中和痴呆等疾病都可能由于准备不充分而导致需要很长时间才能到盲肠。对 101 例住院患者的一项研究表明,尽管患者服用了 75%~100% 的肠道准备药物,其肠道准备的满意度也才 50%。表 93-9 列出了老年病人在做肠镜前需做的相关准备。

表 93-9 肠道准备

| |
|---|
| 规律给予轻泻药如聚乙二醇钠钾散每日 2 袋，检查前一周至少一次灌肠或栓剂治疗，在有便秘或者有其他共存疾病如糖尿病的患者提前的时间要更长一些 |
| 导泻方案因人而异，如对于每天无法饮用 4L 水的患者，可连续 2～3d 给予克莱特利 1～2L；或者给予匹可硫酸钠 |
| 确认患者没有肠粘连(患者可以喝 4L 克莱特利吗?) |
| 以防发生患者不满意的不良反应(患者能够及时赶到厕所而不至于出现大便泄出吗?) |
| 谨慎使用口服磷酸盐，因为老年患者使用此类药物易发生高磷血症，即使在肌酐清除率正常的情况下也如此 |
| 可考虑行腹部 X 线平片检查来评估结肠中粪便潴留情况 |
| 可能的话，在进行肠道准备之前给予液体饮食 |

**(六)肛门直肠功能测试**

肛门直肠功能测试很少被用来诊断老年人的便秘。在有重症持续性直肠排空延迟的病例中，该测试可以用来诊断骨盆协同动作障碍，而这种情况用生物反馈而非轻泻药治疗会更有效。该测试的另一个指征是在清除了肠道嵌顿后的持续性粪便失禁。包括肛门内超声在内的肛门直肠测试可以测定肛门括约肌的完整性，从而可以指导大便失禁的保守治疗(即括约肌功能增强锻炼和生物反馈疗法)或者手术治疗(如括约肌的重建)。

## 八、老年人便秘的并发症

**(一)大便失禁**

便秘是一个常见的、可根治、可预防，同时也是一个会被忽略的导致大便失禁的因素(表 93-4)。很少有症状会像大便失禁这样使老年患者精神沮丧并与社交活动无缘，这使得老年患者发病率、死亡率、不能自理率及疗养院床位的需求显著增加。而且那些因缺乏有效处理的大便失禁而入院的易感老年人也非常常见。社区患有大便失禁的老年患者往往不愿意主动告知全科医生他们存在这个问题，同时很遗憾的是，内科医师和护士也不会给予病人常规且全面的询问和检查。这种状况也就导致了患者被社会隔离并且心理沮丧、需要依赖别人的程度增加及健康状况下降。尽管健康专家已明确老年人大便失禁的危险性，但老年人也很少得到全面诊断及积极管理，这在疗养院最为常见。

一项研究中显示，有 52% 的长期大便失禁的老年人存在大便溢出(持续的粪便污染及直肠嵌顿)。在那些依从性好的患者，如果他们对于乳果糖的反应不再良好，给予包括灌肠在内的治疗可以使得 94% 的大便失禁的患者得到缓解。值得注意的是，这项研究显示只有 4% 的有长期大便失禁的疗养院患者会要求他们的初级护理医师给予进一步的治疗，这说明越来越多的人采取不必要的保守措施(如只使用尿垫或者裤子)。另外一项疗养院研究发现，只有在大便完全排空连续两个月时，每天给予乳果糖和栓剂再加上每周一次的灌肠治疗溢出性大便失禁才有效。在如下情况下，针对溢出性大便失禁治疗方案才能有效：①规律上厕所，最好每 2 小时一次，这样也会提高肠道的运动度；②通过直肠检查和排便记录来监测治疗的效果；③根据治疗反应逐步改变药物及剂量治疗；④延长治疗时间，至少 2 周；⑤随后制定巩固方案以预防复发。

**(二)粪便嵌塞**

粪便嵌塞是老年人同患多病的重要原因之一，并且会提高住院的危险性和增加潜在致命并发症。英国一项针对急诊收入老年病房的病人为期 1 年的研究发现，以粪便嵌塞为主要原因的占 27%。对于体质较差的病人，粪便嵌塞可能是临床恶化的非特异性征象；而更多的特异性的症状是厌食症、呕吐和腹痛，查体可发现发热、谵妄、腹胀、肠鸣音减少、心律失常和因膈肌活动受限引起的呼吸急促等。发热和白细胞增多的机制可能是粪块在结肠引起的溃疡所造成的。腹部 X 线平片可以检查出低位肠扩张有关的结肠或直肠粪便潴留(图 93-2)。肠道内的液平面提示进行性梗阻，粪便嵌塞的位置越靠近回盲瓣，则小肠中液体平面数会越多。

**(三)尿潴留/下尿道症状**

直肠乙状结肠的粪便负担对膀胱颈的压迫在某种程度上会造成尿潴留。最近两项芬兰的针对

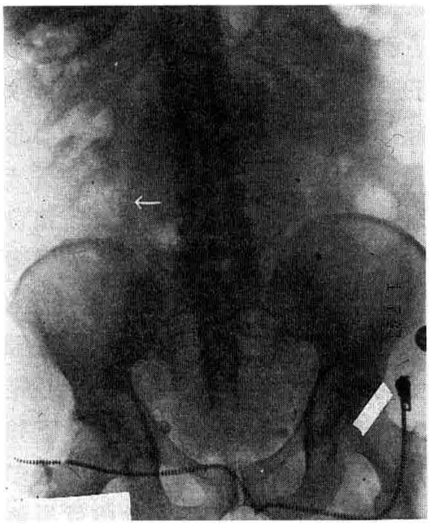


**图 93-2 一例 73 岁患有慢性精神分裂症且多年服用抗胆碱能类精神安定药物者的腹部 X 线平片**

这是其第 3 次因结肠嵌塞入院治疗。图中箭头所示的盲肠处充满粪便，说明其肠道运输时间极其缓慢。在骨盆区可以看到粪便积石

老年妇女和男性的研究显示，便秘和下泌尿道症状独立相关。新加坡一项病例对照研究显示，>65 岁的住院病人尿潴留（便携式膀胱扫描仪显示排尿后残余尿量>100ml）的危险因素最主要就是便秘（已排除混杂因素），会使得尿潴留的发病率增加 4 倍（其他因素有尿道感染和既往的尿潴留病史）。在这个研究中，排尿困难不能够作为诊断尿潴留的可靠依据，因此，对于便秘的老年妇女，尤其对于合并有尿路感染的，做排尿后残余尿量的检查会有所帮助。以色列一项前瞻性队列研究显示了在老年人中治疗便秘对尿潴留的影响。4 个月后，不论是便秘症状、下泌尿道症状（如尿急、尿频以及排空情况）都有显著减轻，膀胱内潴留尿液的平均容积也有明显下降，尿道感染发生率显著减少。有对于体质较差老年人的病例报告显示，与肾衰竭相关的双侧肾盂积水在粪便嵌塞解除后会亦有所改善。

**（四）积粪性肠穿孔/结肠缺血**

粪便嵌塞会导致肠道缺血坏死从而增加结肠壁穿孔的危险性。积粪性肠穿孔也会发生在慢性便秘的患者中，坚硬的粪积石会导致肠内压升高并会导致溃疡，溃疡有典型的坏死和炎性边缘，这些患者通常会表现为突发的腹痛。对腹膜炎迅速积极有效的手术干预和严格的治疗十分必要，因为可以预防由这种情况导致的高死亡率。一项 700 例患者病例报告显示使用导致便秘的药物是造成结肠缺血最主要的危险因素（数据显示在病例组有 1/3 病例会发生结肠缺血，而对照组则只有 1/9）。

**（五）乙状结肠扭转**

在发达国家里，体质较差的老年人发生乙状结肠扭转的首要原因是便秘。乙状结肠扭转是：①美国引起肠梗阻第 3 位最常见的原因；②更多见于患有帕金森病或神经源性结肠病变（即有脊髓病变或长期接受精神药物治疗者）的便秘患者；③与低钾血症有关；④需立即用乙状结肠镜来纠正扭转，且复发率较高；⑤外科治疗，当乙状结肠镜扭转失败时，需部分切除结肠（大约 2/3 的病例）。

**（六）结肠假性梗阻**

临床上，急性结肠假性梗阻多见于急性疾病后或术后体质较差的老年长期慢性便秘患者。表现为腹胀，腹部 X 线平片显示结肠扩张，盲肠直径≥10cm。禁食、肛管减压、纠正电解质紊乱（尤其是钠和钾）是治疗第一步，若无心脏禁忌证则可进一步给予新斯的明，如果膨胀还持续的话，再给予内镜减压。在结肠扩张问题解决后给予聚乙二醇可以减少复发率，而一旦复发就需要进一步的治疗。

**（七）直肠脱垂**

便秘患者排便时间延长可导致不同程度的直肠脱垂，而且在老年人中会进一步增加肛周粪便污染的危险。手术时，一定要考虑到全层脱垂的可能性，比起经腹修复，腹腔镜治疗（包括改善相关症 状）的复发率更低。

**（八）憩室病**

30%～60%的 60 岁以上的发达国家老年人都会发生左结肠憩室病。病因学研究将其归因于低纤维膳食导致的排便费力而造成的肠道管腔内压增高。一项对于急性单纯性憩室结肠炎的病例对照研究显示，74%患者其肠运输时间延长（便秘的患者最长），59%的患者体内肠道菌群过度增长。美沙拉嗪和干酪乳杆菌单用或合用可以预防憩室病的复发症状。

**（九）心理学影响/生活质量的影响**

在去除了其他疾病的混杂因素以后，老年人的肠道功能会影响到生活质量和日常生活。比起

正常人群，便秘的老年人生活质量会受到影响，目前这方面的研究较少。中国香港针对社区70岁以上老年人的研究中发现，便秘会使老年人精神状态低下。加拿大针对老年人一项大型研究发现，便秘与较低的SF-36评分有关，而SF-36的躯体部分也强烈预示了因为便秘而看医生的概率增高。长期以来，便秘患者生活质量评估调查问卷，都被用作评估老年便秘患者生活质量的工具，分数与腹痛及便秘严重程度相关。那些伴有腹痛或肠易激综合征的便秘患者，生活质量评分则更低，并且健康认知度更低。对于有脊髓损伤的患者来说，神经源性的肠道功能障碍评分也被用来评估病人的生活质量。自我报告已明确大便失禁对老年人的生活质量有很大影响。

疗养院的便秘患者不能与其他人交流，因为痴呆与攻击性的行为独立相关。美国针对9000例住院病人进行了为期一年的研究，想寻找与走失独立相关的因素，他们发现，便秘能够使走失的危险性增加1倍。笔者认为，痴呆的住院患者想用到处走路的方式来减轻便秘带来的不适症状，医护人员应对此提高警惕。

## 九、非药物治疗

通常情况下，当老年便秘患者就诊时，医生通常会给予轻泻药治疗。在一些体质较差的老年人中，尽管给予了足够的轻泻药，他们仍然有便秘的症状。这说明对于不严重的便秘，应该尝试把非药物治疗作为第一线治疗，而在那些明确需要轻泻药的患者中也应该把非药物治疗作为辅助治疗。诸如像排便困难这样的症状很有必要使用非药物治疗，比如增加膳食纤维和液体的摄入来软化和膨胀粪便，并加强骨盆肌肉的锻炼，在排便时增加脚蹬的高度等。1997年对于非药物治疗老年便秘的一项系统评价结果显示，没有研究室针对锻炼来提高疗效，只有极少数的非随机试验在增加膳食纤维和液体量的研究，而且至今为止，还没有进一步的研究。以下介绍非药物治疗便秘的相关数据、专家建议以及实际应用指南。

### (一)健康教育

对患者进行教育，即首先要知道如何维持好的肠道习惯是治疗便秘的第一步。同时，对于没有症状或症状很轻的患者，应该劝导患者停止服用轻泻药。相比在社区患者很容易自主得到非处方药物，而在疗养院可以得到很好的护理的情况下，撤药是比较容易的。并且，应该教导病人，非药物治疗的目的是规律、舒适的排便，而非他们所预想的每天一次排便。

针对便秘患者的健康教育主要应该在于锻炼和饮食，并且一定要按照制定好的计划行事。为了能够更好地劝导便秘患者改变生活方式，则首先应该患者认识到以下几点：①患者目前的行为对于他们的肠道是不利的；②专家介绍的肠道相关和改进健康的方式是值得去尝试一下并且改变的；③患者必须为自己吃了什么、锻炼了多少等而负责任；④只要他们愿意，那么他们就应该有技巧和知识来改变自己的生活方式(自我效验)。

给予患者书面形式的健康教育材料是十分重要的。一项关于卒中病人的随机对照试验评价了在良好的护理(要反馈给初级保健医师)和健康教育(包括提供了一份手册)情况下老年便秘的恢复情况，并且在试验进行6个月后，接受健康教育的患者不论是排便次数还是肠道功能恢复方面都所提高，一年后，患者们还是继续选择通过控制饮食和液体的摄入来继续控制自己的肠道问题。表93-8列举了针对老年便秘患者健康教育时，这个实验所提供的具体条例。

其他一些随机试验则旨在影响整体人群水平的纤维摄入量。营养学会发给美国老年人的营养指南，使得他们在很大程度上都增加了饮食中纤维的含量。还有的老年退休社区通过媒体和社会销售的方式，主题为“面包：健康的生活方式”，结果有49%的人减少了缓泻剂的使用量，而粗面粉和全麦面包的销售量增加了58%。

教育那些照顾有排便节制的痴呆患者的家庭护理员(主要针对便秘和其他危险因素)能够显著增加他们的知识水平。对于那些非痴呆疾病的患者如帕金森病，卒中和神经源性肠病等，家庭护理员将肠道纳入护理计划是非常重要的。

### (二)饮食

一项对20个非随机对照试验的系统评价表明，青年便秘患者，在饮食中增加粗粮的含量后，排便次数会明显增加，且肠运输时间也缩短了。而有关老年便秘患者增加纤维摄入后的研究结果却不明确。一项社区研究结果显示，老年便秘妇

女在增加膳食纤维后，其轻泻药的用量减少，而在另一项研究中，多吃粗粮，不但不会减轻便秘的症状，腹部X线平片结果显示还会增加结肠的粪便负担。老年便秘住院患者，相比起安慰剂组，每日食用补充的粗粮，会增加排便次数，而且也会减轻整个消化系统的症状。美国在疗养院中关于干预前和干预后做了很多的实验，结果表明在饮食中增加膳食纤维不管是粗粮还是加工过的豆荚类食品，水果的混合物不管是苹果泥还是水果粥都可以提高肠蠕动次数和排便的连续性，减少轻泻药的用量以及护理的需要。关于上述疗养院的研究存在一定偏倚，因为同时液体摄入的增加也会造成阳性结果。除此以外，这些观察性研究结果强调了在老年人中增加膳食纤维饮食、液体和水果摄入对那些便秘高危人群的作用，如一项研究显示相对于年轻女性，在饮食中加入燕麦麸能够显著减少老年女性胆固醇水平。

在实际应用中，应向患者说明，至少10g的纤维再加上大量液体摄入才有效。多吃些粗粮而非精炼的纤维有助于增加大便水分，虽然口感不太好，且在开始食用时会常见一些症状如腹胀、胃肠胀气、大便不规律等。因此，应该向老年人建议如下形式的食物，如粗面粉和全麦面包、麦片粥、没有去皮的新鲜水果、带籽的浆果、生的或者做熟的蔬菜、豆类以及小扁豆属等。一项针对60岁以上老年人的交叉实验表明，每天给予猕猴桃，则会软化大便和增加排便的频率。纤维的补充应在适当的范围内，中餐是典型的低纤维饮食，食品添加剂中的葡甘聚糖也可以作为天然轻泻药。其他的天然纤维食品还有芦荟皮和大黄等，其中都包含有像番泻叶这样的刺激性的蒽醌类诱导剂。

**(三)液体**

意大利一项针对18－50岁的患有慢性便秘的成年人的随机对照试验表明，在增加膳食纤维的基础上每天摄入1.5～2L液体会大大提高治疗效果。让疗养院中的患者连续5周每天喝两罐8盎司(1盎司约为31g)的饮料，不但可以显著增加肠蠕动次数，而且还减少了轻泻药的用量。上述的“水化工程”，采用彩色的饮料车和4种饮料以供选择从而刺激居民对饮水的兴趣。针对不同类型的液体，相关的随机对照试验结果显示，碳酸饮料比自来水更加能改善患者的便秘评分、功能性消化不良和膀胱的排空。众所周知，咖啡因可以刺激肠道和膀胱平滑肌的动力，但是对于便秘病人其作用尚未明确。一些研究让患者随机饮用含有有益菌种(包括乳杆菌属和费氏丙酸杆菌)长达4周，结果显示，比起没有加入有益菌种的患者，其中24%的患者排便次数有所增加。

**(四)体育活动**

成年便秘患者相关随机对照试验表明，根据罗马Ⅱ标准，每天规律的体力活动如30min的快走和11min居家运动，都可以缩短结肠和直肠乙状结肠运输时间，且可改进排便方式。一项关于老年便秘患者体力活动的综述表明，在日常活动中加强规律的体力活动，将会成为提高疗效的最佳手段。相关的通过体力活动来缓解疗养院便秘护理的研究显示出如下结果。

(1)经随机对照试验显示，6个月的中等强度的锻炼对便秘的症状和习惯毫无影响。

(2)经随机对照试验研究显示，6个月每天每2小时主动尝试排便一次，可以增加躯体活动并提高功能，但是不会改变排便频率。

(3)行动不便的患者每天在床上锻炼和腹部按摩可以减少轻泻药和灌肠剂的使用量，尽管对于肠道运输时间则没有什么影响。

目前的证据倾向于支持即使存在其他危险因素，体育锻炼也可改善疗养院患者的便秘状况。对于卧床的老年便秘患者，日常锻炼比如每天每隔15min从床上起来到轮椅上活动60min，可能也会改善病情。

**(五)腹部按摩**

对于脊髓疾病患者来说，在正常治疗方案的基础上增加腹部按摩，可以缩短结肠运输时间和增加每周排便次数。希腊对于疗养院的老年便秘患者研究发现，使用具有揉捏腹部肌肉作用的震动装置，每天使用20min，12周以后，可以软化大便并且增加排便频率，而且病人肠道运输时间都缩短了47%，有些病例报道显示，除了其他的室内运动外，如果配合理疗师每天为护理疗养院的便秘老年患者进行10min的腹部按摩，可使便秘症状得到较为满意的改善。

**(六)骨盆底和括约肌加强锻炼**

当直肠排空延迟和持续的排便费力和骨盆底下降有关时，就需要对骨盆底和括约肌加强锻炼。

对于女性，可以在进行骨盆检查的时候教患者锻炼（用一手放在阴道后壁），当患者正确的收缩骨盆底的时候可以进行口头反馈。骨盆底的再训练对直肠排空有帮助，但是如果阴道壁下降十分严重的话，训练效果不理想。对于有肛周粪便污染和（或）肛门外括约肌肌力较弱的病人则应给予加强括约肌锻炼的指导（表 93-8）。

**（七）排便习惯**

在老年术后住院病人以及脑卒中幸存者的小型非随机试验发现，规律的排便习惯可以增加排便的舒适度。胃结肠反射并不随着衰老而减弱，所以应该保持饭后排便的习惯。这类病人应该注意到痔或者其他肛门直肠疾病的发生。专家建议，对于腹部肌肉和骨盆底肌肉肌力较弱者，应使用脚蹬式马桶并且辅助瓦尔萨尔瓦动作。

**（八）排便是一件即隐私又需要尊严的事情**

应该评估排便的过程，尤其对那些运动、视力和灵活度受损的患者。必须要考虑到厕所的舒适性和隐私性，尤其是对于公共场所而言。不愿意去公共厕所会造成很多人发展为粪便嵌塞。表 93-10 总结了关于排便和保持隐私性和尊严性的基本的但是非常重要的建议。

**表 93-10 卫生间及排便——维护隐私及尊严**

| |
|---|
| 对老年人去卫生间的途径和使用应有一个多学科的评估[3] |
| 马桶/卫生椅子/淋浴椅子 |
| 公共厕所应该具备上述设施[3] |
| 应为其提供安全方便的坐姿以防皮肤较为敏感的老年人使用时间较长，并且应有可以借力的装置（如带垫子的椅子，如果脚没有支持的地方应该放置脚蹬，后背及手臂支撑物，可抓握的栏杆等）[3] |
| 应该为老年人提供去卫生间的机会（直接去厕所或者用卫生椅或者沐浴椅）而非床边马桶[3] |
| 不要单纯以为排便而使用床上便盆 |
| 对于老年人去卫生间的途径和使用过程，应保证其隐私性和尊严性 |
| 在老人被留在卫生间时，应有可以直接呼叫帮助的装置 |
| 在使用马桶时 |
| 应有消除噪声和气味的设施 |
| 应有帮助擦肛门的设备 |
| 不能立即清空时，应准备化学性卫生间[3] |

[1] 有足够的证据支持，如来源于设计完好并正确实施的研究；

[2] 有相当证据支持，如虽研究结果良好，但是证据力度受到样本量，质量和重复性的限制；

[3] 支持的证据很少，即受到样本量、证据力度和质量的限制从而证据不足。

**（九）治疗建议**

相关综述表明，对于易患便秘的患者，应去除或降低便秘患者的药物剂量，或者采取其他替代药物。举例来说，对于抑郁和持续性便秘的患者，给予其 5-羟色胺再摄取抑制药要比三环类药物治疗效果好得多。新的抗精神病药物喹硫平较之前使用的药物，较少引发老年重症便秘。

## 十、药物治疗

**（一）轻泻药和灌肠在老年人当中的使用及滥用情况**

美国食品药物管理局（FDA）的专家小组，现已对广泛使用以及滥用非处方的轻泻药给予重视，轻泻药是除了镇痛药以外，被老年人使用最多的非处方药物。在美国和欧洲使用非处方轻泻药非常普遍，尤其是在大量的广告宣传和忽视其不良反应的情况下。在意大利只有 38% 的非处方轻泻药使用者遵循了他们的内科医师的建议，其余 21%是来自药剂师的建议，16%来自亲戚或者朋友的建议，12%则是来自广告的影响。6%的使用者报道发生了不良反应。

很多研究都报道了社区老年人大量使用轻泻药，而与其肠蠕动频率以及排便状况却基本无关。有 1/5～1/3 经常使用轻泻药的人不认为自己有

便秘，还有很多人是因为受到服用轻泻药可以规律地清洗肠道的误导。有研究显示，78%的老年人在服用轻泻药以前至少3d排一次便。习惯性而非秘密地滥用轻泻药在老年人中更为常见，使用轻泻药可以使得结肠内的大便都下降并位于直肠壶腹部，刺激排便感，这会促使人们使用更多的轻泻药。与年轻人比较，老年人过度应用轻泻药的习惯反而不容易造成电解质紊乱。然而，>80岁的老年慢性轻泻药的使用者，检查发现，其血液中同型半胱氨酸含量很高，而这与其他因素如疗养机构和痴呆是无关的。而且滥用轻泻药会破坏叶酸的吸收，经研究显示，低叶酸水平的人与老年人长期服用轻泻药有关。

尽管在医院和护理站老年便秘的发生率和危险性很高，但是不能因此给患者大量使用泻药。76%的住院老年患者，都被给予至少一种轻泻药。荷兰一项关于2355例疗养院的老年人的长达2年的队列研究显示，有47%的患者一开始就使用轻泻药，79%的患者会长期服用。在美国的疗养院，轻泻药的处方率达到54%～74%，而且约50%的患者服用1种以上的药物。最常见的药物包括粪便软化药(26%)、镁盐(18%)、肠道刺激药(16%)。以下是导致老年人大量使用轻泻药的两大原因：①缺乏内科医生或者护士的客观的诊断；②给予患者的处方药物临床无效。

例如，在美国的疗养院，多库酯钠(作为粪便软化药只有很小的或几乎没有导泻效果)是主要应用的药物。

**(二)在证据基础上对于轻泻药、栓剂和灌肠治疗老年人便秘的总结**

目前很多针对老年人给予轻泻药和灌肠治疗的试验质量都很低，主要是因为对于便秘定义的不明确、结果测量的不连续性以及实验过程中混杂因素报道不全面(如纤维摄入等)。由于缺乏较好证据级别的试验，从而导致对于老年人便秘通常给予经验性轻泻药治疗。1997年一项对于老年便秘患者的有效的轻泻药治疗的系统评价表明，由于样本量过小以及方法学的问题，少数已经发表的随机对照试验仍存在很大缺陷。此后的10年，专门针对老年人群的严密的研究几乎没有。以下是1997年、2001年、2002年和2004年的针对老年人便秘的有效的轻泻药治疗的系统评价的结论。

(1)尚无公开发表的对于那些经常用的药物包括番泻叶、氢氧化镁、比沙可啶以及粪便软化药等的疗效证据。

(2)在老年人中施行的试验中，可以很大程度上增加肠蠕动频率的药物有刺激性轻泻药(鼠李)和乳果糖，而有报道指出蚤草和乳果糖能够单独地改善粪便的性状及相关症状。

(3)一级证据报道支持在成年人中聚乙二醇的使用。

(4)二级证据支持乳果糖和蚤草的使用。

(5)没有任何相关试验报道了患者生活质量的结局指标。

(6)在针对>55岁以上年龄人群的试验表明，没有显示不同轻泻药之间的区别和效果差异的证据。

(7)建议逐步治疗老年人便秘，开始先给予较为便宜的轻泻药，之后看情况再给予较贵的轻泻药。

表93-11介绍了目前使用的轻泻药在治疗便秘的作用起始、作用机制、潜在的不良反应及选择的方法。下面分别介绍各种药物的有效性和安全性。

**表93-11 老年便秘患者轻泻药和灌肠的使用**

| 使用类型 | 作用时间 | 作用机制、不良反应以及疗效 |
| --- | --- | --- |
| 番泻叶、波希鼠李皮、比沙可啶刺激类药物 | 8～12h | 直接刺激肠肌丛，改变盐分和水分的运输，产生前列腺素E样效应<br>会导致剂量依赖性的痉挛和腹泻，所以要逐渐加大剂量，长期使用会致巨结肠，但不会致腹泻型结肠，有尿胆原假阳性<br>推动排便作用，软化大便，缩短肠道运输时间，适合长期服用 |

（续 表）

| 使用类型 | 作用时间 | 作用机制、不良反应以及疗效 |
| --- | --- | --- |
| 蚤草、甲级纤维素、多羧钙、容积型轻泻药 | 12～72h | 亲水性纤维，减少耐药性细菌量，从而产生大量溶剂并且软化粪便，还可以刺激蠕动<br>会导致传输性胀气、排气，需摄入大量水分，卧床及脱水患者禁用<br>有成形便，减少硬便带来的不适感，适合长期服用 |
| 镁盐如氢氧化镁，即镁乳 | 0.5～3h | 刺激胆囊收缩素的释放，增加肠腔电解质和水分的分泌<br>快速使用导致水样便、脱水、大便失禁，因会出现高镁血症，肾功能不全者禁忌使用<br>不适合长期服用 |
| 乳果糖、山梨醇、高渗性轻泻药 | 24～48h | 将非吸收性二糖类降解为低分子量酸，高渗使得水分进入结肠从而增强肠道收缩反射<br>导致痉挛和胀气，尤其在大量服用之后<br>增加肠运输时间，软化大便，适用于糖尿病和肾衰竭并可长期服用 |
| 聚乙二醇、高渗性轻泻药 | 30～60min | 高渗机制，并缩短肠运输时间<br>会致恶心、腹部绞痛、失禁及排便不完全，应逐步加大剂量<br>对粪便嵌塞的治疗，肠道准备有疗效，适用于长期使用与持续性便秘患者和结肠动力低者 |
| 多库酯钠、粪便软化药 | 24～72h | 刺激 c-AMP 增加水分分泌，降低表面张力，使水分进入粪便<br>治疗便秘无效，老年女性可致肛周污染，长期使用会改变肠道黏膜形态<br>不适合长期服用 |
| 磷酸盐、枸橼酸钠、花生油以及自来水灌肠药 | 2～15min | 肠道膨胀引起收缩的灌洗效应<br>磷酸盐会致高磷血症、抽搐、液体潴留、肾衰竭禁用；矿物质油，适用于急性嵌塞；自来水适用于缓解嵌塞<br>对于复发性便秘患者可以长期使用 |
| 比沙可啶和甘油栓剂 | 10～45min | 由于体积增加而导致直肠收缩反应<br>白天使用比沙可啶栓剂可致肛门烧灼感和绞痛<br>栓剂有助于缓解直肠排空延迟，持续性排便费力，预防复发性的直肠粪便嵌塞，适宜长期使用 |

1. *刺激性泻药*　对于老年功能性便秘患者来说，番泻叶是比较便宜并且安全的方案。实验表明，相比安慰剂组，波希鼠里皮（一种类似的植物性来源的刺激性泻药）平均每周可以增加老年便秘患者肠蠕动次数 2.6 次。连续 6 周每天给予 80 岁以上老年人 20mg 的番泻叶，并未发现有肠道蛋白质和电解质明显减少，在老鼠的重复性试验结果发现，无肠肌丛神经的破坏。使用番泻叶后 8～12h 即可排便，因此应该在睡前服用。对于体质较差的老年人来说，其对药物的反应可能比较迟缓，因此可能需要多服用几周从而达到规律排便。番泻叶的维持治疗适用于慢性便秘患者，如需短期内解除粪便嵌塞，可以加大剂量。对于肛门括约肌功能较弱者，单用番泻叶治疗便秘就已经足够，而不会因过度软化大便引起或者加重大便失禁。

比沙可啶是有效的替代番泻叶的刺激性泻药。最近的一项病例对照研究显示，给予患有便秘的初级保健患者（平均年龄 62 岁）每天 10mg 的比沙可啶，比起安慰剂组，可增加排便次数和连续性，并且无不良反应。

酚酞和蓖麻油不适用于老年人，有导致诸如吸收不良、脱水、脂质性肺炎等较高风险，并且加大剂量后，还会导致泻药型结肠。

2. 容积型轻泻药 尽管有证据表明容积型泻药，相比安慰剂组每周可以提高肠蠕动频率1.4次，提高排便连续性以及易化排便感，但并没有作为给予老年人开具的常用药物。这可能部分是由于起初几周的腹胀和不可预知的肠道习惯的改变，也有一些处方医师指出文献记载，对于体质较弱并且液体摄入过少的老年人，容积性轻泻药会增加粪便嵌塞的可能性。蚤草可以提高患帕金森病的便秘患者的排便频率，但并未改变肠运输时间。在能够耐受并且大量饮水的情况下，容积型泻药可以用来治疗轻到中度的老年人便秘。对于肠易激综合征的患者，服用容积型泻药还可以减轻腹痛，并且减少憩室炎及痔所引起的排便疼痛感。其中，蚤草可以通过结合胆汁酸来降低血清胆固醇水平。通常这类药物有天然非麦类纤维如蚤草和卵叶车前子，合成类药物有巨卡波菲钙剂和甲基纤维素。合成类复合制剂比较便宜并且可以做成片剂易于使用，而粉末制剂，对于老年人，不太容易下咽。合成的容积型泻药和天然的纤维在增加大便频率和容积方面是等效的。药片中的麦麸成分比容积型泻药便宜得多，但前者更易引起腹胀和不可预知的肠道习惯的改变，而且在老年人中容易引起铁和钙的吸收不良。

3. 镁盐 在医院，镁盐是治疗老年便秘最常用的处方药物之一，在非处方药物中，氢氧化镁也很常见。针对老年人服用镁盐效果评估的研究只有一个，是针对疗养院的一个小试验，表明在增加大便次数和软化大便方面，镁盐要优于容积型泻药。内科医师和病人都比较倾向于镁盐的原因在于其起效较快。但一般人们还是更倾向于逐渐导泻而非重建老年人排便习惯。镁盐较为强势的排泄效果会增加液体和电解质丢失的危险性，对于行动不便或者括约肌肌力较弱的老年人会造成大便失禁。而且，规律服用氢氧化镁的老年人都应持续监测其血镁的水平，因为即使在正常的血肌酐水平下也会发生高镁血症。有慢性肾脏疾病的患者，长期使用氢氧化镁是禁忌证。强有力的枸橼酸镁使用得越多，则造成的不良反应伤害越大，主要见于增加体质较差患者其结肠假性梗阻的发生，因而不作为治疗老年便秘的推荐药物。基于证据及其不良反应，镁盐不用于治疗老年人慢性便秘。

4. 高渗性轻泻药 目前，绝大多数轻泻药的研究是针对高渗性轻泻药的。以下是疗养院的相关研究的总结。

(1)相比安慰剂，乳果糖或其他相关制剂如拉克替醇，可缩减肠道运输时间，增加大便次数(平均每周增加了1.9次)，提高排便连续性。

(2)与容积型和刺激性轻泻药对比研究显示，乳果糖在影响肠道运动方式和连续性方面效果要差。

(3)痴呆和慢性便秘患者在排除使用其他轻泻药及灌肠外，乳果糖和山梨醇几乎具有相同的功效，但山梨醇成本更低。

一个关于有严重便秘的非卧床老年退伍军人的、设计良好的社区研究发现，乳果糖和山梨醇基本同效。在所有的医疗机构，乳果糖和山梨醇对于老年人便秘都有同样的效果，而山梨醇是更加经济的选择。

聚乙二醇及其产品克莱特利和默维可比乳果糖更加有效，具体表现在健康人群服用后对肠运输时间的影响。对平均年龄55岁的住院患者的随机对照研究显示，聚乙二醇可以大大提高排便次数，有效缓解排便费力感，但是同时会造成大量水样便。而对于有精神疾病的慢性便秘患者，两者效果和不良反应相当，并且都可以减少轻泻药的使用。聚乙二醇联合每日灌肠在治疗疗养院老年人粪便嵌塞时疗效较强，而且不会导致脱水和血流动力学方面的效应。另一项成年人(年龄17—88岁，经X线片或直肠指检确诊为便秘，且已有3～5d尚未排便的患者)随机对照研究显示，每天服用1L的聚乙二醇加电解质，连续3d，可以解决89%患者的粪便嵌塞问题，几乎无不良反应。目前的证据显示，聚乙二醇可以用于老年急性嵌塞解除(在确保有舒适的排便途径时)，也常规应用于已经对作用缓和、较经济的轻泻药产生抵抗的高危险便秘人群。

5. 粪便软化药 经证明，多库酯钠在改变结肠运动度方面没有效果，尽管剂量达到300mg/d也几乎没有起到缓泻的效果。在一项随机对照试验中，分别给予重症便秘患者多库酯钠和蚤草发现，前者在软化粪便和增加肠蠕动频率方面，均不如后者。一项对前瞻性对照研究的系统评价评估了慢性便秘患者口服多库酯钠后的效果，结果显示多库酯纳很少趋向于增加排便频率，且因样本

量很小，没有足够的证据支持其在此类人群中的应用。由于多库酯纳常常作为一种轻泻药或粪便软化药被推荐用于老年患者。因此，这使得疗养院和其他医疗机构通常忽略了患者便秘的存在，从而增加粪便嵌塞的危险性。多库酯钠和刺激性药物二羟蒽醌合用时，会增加大便失禁的危险性。目前的证据表明，对于治疗便秘和直肠排空延迟，多库酯钠都没有什么效果。

6. *灌肠* 灌肠不管是用于解除急性嵌塞还是防治嵌塞复发，都有一定的效果。灌肠通过使结肠膨胀，来发挥其作用；灌肠效果较差的最常见原因是由于准备不够充分。在疗养院一项针对经指检后粪便嵌塞相关的充盈性失禁的研究发现，经磷酸盐灌肠直到症状消失后，有 94%的失禁患者问题都已解决。对于肠道运动度较差和神经源性肠道功能不良的体弱患者，在规律使用轻泻药和栓剂后，仍不能解决问题时，进行每周灌肠的疗效较好。

肾损伤者应避免常规使用磷酸盐灌肠，因为有报道显示这可能会引起高磷血症。自来水灌肠是最安全的常规灌肠方法，尽管所需时间较磷酸盐灌肠长，并且在一些国家没有相应设施。对于老年人，应禁忌肥皂水灌肠剂。花生油保留灌肠主要可以用来松动结肠嵌顿。针对有坚硬且较大的直肠嵌塞的患者，在进行灌肠或者栓剂之前，应该先进行手动排空，同时可使用局部麻醉药来减轻不适。

7. *栓剂* 老年直肠排空延迟患者，经常习惯于规律使用轻泻药，可能和栓剂使用不足有关。尽管缺乏相关研究数据，但临床上用栓剂来治疗直肠排空延迟或者排便时间较长是非常有用的。规律使用栓剂，如在早餐后每周 3 次，可有效解除患者的症状。有关疗养院充盈性大便失禁的体弱患者研究发现，每日服用乳果糖，并且栓剂加灌肠合并使用，是唯一可以完全解决直肠排空问题且长期应用可重建排便习惯的有效途径。老年便秘患者伴有直肠运动度低和复发性直肠嵌顿是规律使用栓剂的指征。通过正确地引导，老年人通常可以自行使用栓剂；栓剂也较容易插入，如果方向相反，则效果会更加有效（表 93-8），有肢体障碍的患者，可以使用专门为脊髓损伤患者准备的栓剂。一线栓剂是主要成分为甘油的高渗性轻泻药。如果使用无效的话，可以改为聚乙二醇为基础的比沙可啶栓剂，但有时可能会引起如肛门瘙痒或烧灼感等症状。对于有脊髓损伤的重症便秘患者，比沙可啶栓剂十分有效。栓剂起效时间因人而异，一般在 5～45min，因而应嘱咐患者腾出足够空闲时间以备有效排空。

8. *肠动力药物* 肠道内血清素（5-HT）含量改变可能是便秘形成的因素，研究显示 5-HT 激动药可以刺激胃肠道蠕动且可以增加粪便水分含量。替加色罗治疗慢性便秘的有效性和安全性，已经通过其中 65 岁以上患者占到参与者总数的 13%的随机对照试验验证，但是在其对于老年人的特异性效应方面则无亚组分析。替加色罗可以减轻年轻人便秘的症状，尤其对患有肠易激综合征的女性效果更佳，但也有不良反应（如头痛和腹泻），还有报道缺血性结肠炎者。血清素受体调节药也被用于治疗非溃疡性消化不良，即与便秘有关的一种胃肠运动障碍。促肠蠕动药物普鲁卡比利可以有效缓解帕金森患者因便秘带来的痛苦。目前，这些药物尚不作为治疗老年便秘患者的常规药物。

## 十一、治疗指南

1997 来自英国的系统评价基于不太充足的证据基础上，得出的结论是，老年患者首先应该给予最便宜的轻泻药，如果治疗失败，则更改治疗方案。表 93-12 列出了基于证据和在专家建议的基础上，提供的治疗指南，总结如下。

（1）对于有功能性便秘的非卧床老年人，每日使用容积型轻泻药，对于直肠排空延迟和肠运输时间延长效果较好。

（2）如果不能耐受容积型轻泻药或使用后无效，可以用番泻叶代替，之后还可以用山梨醇，这样可以达到使患者规律并且舒适地排便的目标。

（3）上述方案失败时，对于有粪便嵌塞高风险的虚弱患者，应按照相应的剂量规律使用番泻叶和山梨醇或者乳果糖。

（4）对于有慢性结肠嵌塞的患者，应给予每天油剂保留灌肠，直到没有临床症状或影像学显示梗阻后，接下来继续给予自来水规律灌肠直到不会进一步进展为止。

（5）当患者有便利的途径去卫生间时，给予其 0.5～2L/d 的聚乙二醇，直到梗阻消除为止，随后给予番泻叶和乳果糖常规维持治疗以避免粪便嵌

塞的复发。

(6)当患者去卫生间的途径并不方便如坐轮椅等情况时，应给予剂量逐渐增加的番泻叶和乳果糖，以避免发生大便失禁。

(7)对于以直肠排空延迟或者排便费力为主要症状者，一线方案应常规给予栓剂，而轻泻药只有在合并有复杂症状如粪便坚硬或者肠蠕动次数极少时才应给予使用。

表 93-12 老年便秘的阶梯型药物治疗

慢性便秘

对于非卧床老年患者

在液体充足的情况下，每天给予 1～3 次容积型轻泻药

如果症状持续则在睡前加 1～3 片番泻叶

对于摄入液体有问题的患者，或者不能够耐受容积型轻泻药者，睡前则给予 1～2 片番泻叶

如果症状持续，每天给予 15ml 山梨醇或者乳果糖，滴定至常规剂量并且维持至排便规律为止

对于有高危因素的患者(如卧床患者、有神经疾病者、有粪便嵌塞病史的患者)

每天睡前给予 2～3 片番泻叶或者每天 30ml 山梨醇或者乳果糖，并且调整剂量直至排便规律为止

如果患者的症状持续，则给予聚乙二醇(每天 0.5～2 包聚乙二醇钠钾散)

结肠粪便嵌塞

经临床或影像诊断梗阻者

每天给予保留灌肠(如花生油)，直到梗阻解除，再开始给予口服轻泻药

结肠嵌塞解除法

每天给予灌肠直到用水不再冲出粪便时为止

聚乙二醇(0.5～2L/d 或 2～3 包聚乙二醇钠钾散)同时给予大量的液体补充

保证患者有方便快捷的方式去卫生间以避免大便失禁

当嵌塞解除后，对于有长期高危因素的患者，或者预防复发起见，给予常规轻泻药口服药物治疗方案

直肠排空延迟

直肠嵌塞解除法

必要时给予人工嵌塞解除法，磷酸盐灌肠用于初次意识完全清楚直肠嵌塞者

常规治疗

每周至少 1 次甘油栓剂，用于减轻患者的症状

对于持续性症状患者，用比沙可啶栓剂来替代甘油栓剂

对于有直肠嵌塞的高危因素的患者，如直肠运动障碍，神经系统疾病等，给予常规灌肠(通常每周 1 次)，并且每日给予栓剂

对于慢性便秘者，当排出的粪便坚硬或者次数很少时，应给予日常轻泻药治疗

## 十二、未来研究展望

表 93-13 列出了今后研究需要关注老年便秘的一些问题，从临床实践和研究两个方面应该深入基于证据的详细具体的政策、治疗步骤、指南及目的等来提高老年人健康水平和肠道的护理。

表 93-13 关于研究建议——哪些是我们所不知道的

老年便秘可以预防吗？比如说，对于术前肠道习惯正常者，在经历选择性矫形术或者心外科手术后的便秘可以预防吗？需随机对照试验来证明

对于需要和不需要治疗的老年便秘患者？他们之间有什么不同的特性吗？需病例报告证实

是什么促使便秘患者寻求治疗？需定量研究证实

（续 表）

| |
|---|
| 对于需要护理的体质较差的老年便秘患者来说，如何才能制定出社区或其他医疗机构的针对治疗和评估危险因素的标准方案呢？需要高质量的定量研究来给出 |
| 尽管有大量轻泻药的使用，为什么社区或者疗养院里老年便秘的发生率还是这么高呢？是处方缓泻剂的无效？没有给予患者全面的评估？还是对于非药物治疗的忽视引起的吗？需要有观察性实验给予证明 |
| 对于引起老年人便秘的高危因素，以及相关的健康的结果，非药物干预治疗对其有什么影响吗？需随机对照试验证明 |
| 对于老年人便秘患者，调整其生活方式的障碍是什么？需定量研究证明老年便秘患者对其自身和护理人员，在精神社会方面和生活质量方面都有什么影响？可由人群调查问卷显示结果 |
| 对于老年便秘患者，给予灌肠和栓剂治疗之后，对于便秘和直肠排空延迟的效果如何？需随机对照试验证明 |
| 对于有直肠排空延迟的骨盆协同障碍患者，生物反馈是否是一个有效的治疗方案？需随机对照试验证实 |
| 老年便秘患者需多长时间手助排除粪便一次？长期使用的话会对肛门括约肌有影响吗？人群调查问卷或者肛门直肠功能测试研究可显示 |
| 在不同的医疗机构如社区、医院以及长期护理疗养院中，阶梯型轻泻药治疗老年人便秘的成本效益如何？需随机对照试验证实 |
| 对于治疗老年慢性便秘以及体质较弱的患者来说，促胃肠动力药物的有效性和安全性如何？需经随机对照试验证实 |

## 十三、结 论

图 93-3 显示了实际应用中，如何去诊断和治疗老年人便秘。医疗机构健康护理人员，应该全面常规的询问老年人便秘的症状，并且对于不能够自主表达与交流的患者提高警惕，判断是否存在便秘。对于很多有便秘症状的老年人，有关生活方式的建议，如饮食、液体、锻炼和排便习惯等

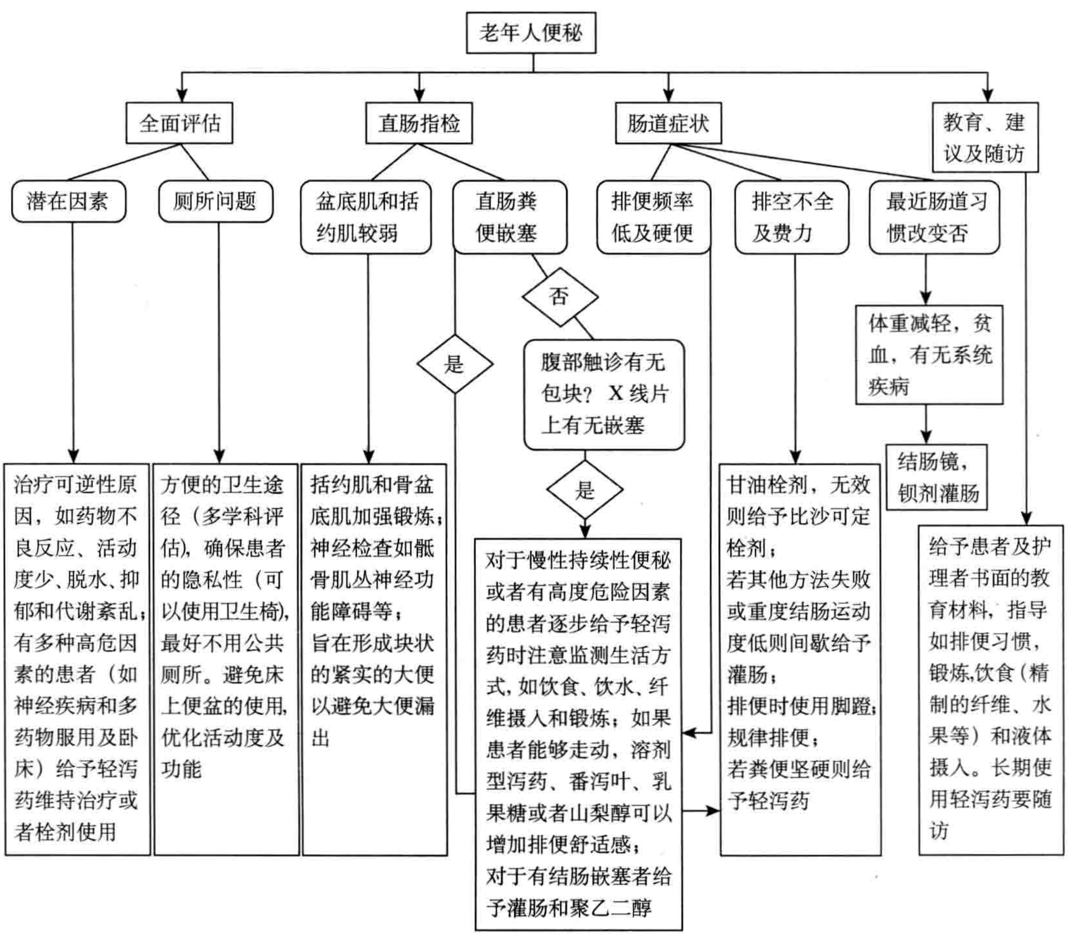



图 93-3 评估和治疗老年人便秘的流程图

可能会替代轻泻药的药物治疗。对于有高危因素的患者,应该逐步给予轻泻药,栓剂或者灌肠,目的是使病人可以规律舒适地排便。直肠排空问题尤其值得重视,以了解患者是否需要其他的干预措施。

## 参考文献


[1] Abbott RD,Petrovich H,White LR,et al.Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease.Neurology,2001,57:456-462.

[2] Annells M,Koch T.Older people seeking solutions to constipation:the laxative mire.J Clin Nurs,2002,11:603-612.

[3] Potter,Norton,Cottenden,eds.Bowel Care in Older People.Research and Practice.Royal College of Physicians London,Clinical Effectiveness & Evaluation Unit,London,2002.

[4] Camilleri M,Lee JS,Viramontes B,et al.Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation,irritable bowel syndrome,and diverticulosis in older people.J Am Geriatr Soc,2000,48:1142-1150.

[5] Chassagne P,Jego A,Gloc P,et al.Does treatment of constipation improve fecal incontinence in institutionalized patients.Age Ageing,2000,29:159-164.

[6] Coggrave M,Wiesel PH,Norton C.Management of fecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases.Cochrane Database Syst Rev,2006,19:CD002115.

[7] Donald IP,Smith RG,Cruikshank JE,et al.A study of constipation in the elderly living at home.Gerontology,1985,31:112-118.

[8] Harari D,Gurwitz JH,Avoru J,et al.How do older persons define constipation? Implications for therapeutic management.J Gen Intern Med,1997,12:63-66.

[9] Harari D,Norton C,LockWood L,et al.Treatment of constipation and fecal incontinence in stroke patients:randomized controlled trial.Stroke,2004,35:2549-2555.

[10] Kinnunen O.Study of constipation in a geriatric hospital,day hospital,old people's home and at home.Aging,1991,31:161-170.

[11] Petticrew M,Watt I,Sheldon T.Effectiveness of laxatives in adults.QualHealth Care,2001,10:268-273.

[12] Petticrew M,et al.Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly.Health Technol Assess,1997,1(13):i,1-52.

[13] Phillips C,Polakof FD,Mave JK,et al.Assessment of constipation management in long-term care patients.J Am Med Dir Assoc,2001,2:149-154.

[14] Ramkumar D,Rao SSC.Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation:systematic review.Am J Gastroenterol,2005,100:936-971.

[15] Read NW,Abouzerry L,Read MG,et al.Anorectal function in elderly patients with fecal impaction.Gastroenterology,1985,89:959-966.

[16] Robson KM,kiely DK,Lembo T.Development of constipation in nursing home residents.Dis Colon Rectum,2000,43:940-943.

[17] Ron Y,Leibovitz A,Monastirski N,et al.Colonic transit in diabetic and nondiabetic long-term care patients.Gerontology,2002,48:250-253.

[18] Sardinha TC,Nogveras JJ,Ehrenpreis ED,et al.Colonoscopy in octogenarians:a review of 428 cases.Int J Colorectal Dis,1999,14:172-176.

[19] Talley NJ,Fleming KC,Evans JM.Constipation in an elderly community:a study of prevalence and potential risk factors.Am J Gastroenterol,1996,91:19-25.

[20] Tan TL,Lieu PK,Ding YY,Urinary retention in hospitalised older women.Ann Acad Med Singapore,2001,30:588-592.

# 第 94 章　肿瘤学和衰老：总则

**原著**　Arati V. Rao, Harvey Jay Cohen
**译者**　刘秋芳

本章讨论了许多肿瘤学与衰老的一般关系。重点是衰老与肿瘤的流行病学、基本病因、衰老过程与癌变之间的生物学关系，以及老年人恶性肿瘤的一般治疗概况。本章以个别恶性肿瘤为例，讨论了肿瘤的一般临床处理原则。对特定肿瘤的治疗措施将在后续有关器官系统章节中讨论。

癌症是目前公认的主要老龄化问题，在美国是仅次于心脏病的第二位死因，是肿瘤发生最重要的单一危险因素。根据美国国家癌症研究所的监测，总体上大约 60％的新发恶性肿瘤和 70％的癌症死亡病例发生在 65 岁或以上的人群中。如图 94-1 所示，癌症总的发病率从中年开始逐步上升，在晚年回落。但是年龄分组显示，癌症发病率在整个年龄段中是逐步上升的。因此，虽然增幅在最大的几个年龄组似乎略有减少，实际上还略有下降（也许是因为幸存者效应），但总的癌症发生风险在晚年是最大的。因为在这个国家＞65 岁的人数正在迅速上升，这个人群中最老的，指年龄＞85 岁的人群增加速度最快，因此实际工作中，老年病学者、通晓各方面知识且经验丰富的人和内科医生将面临着日益增加的老年癌症问题。

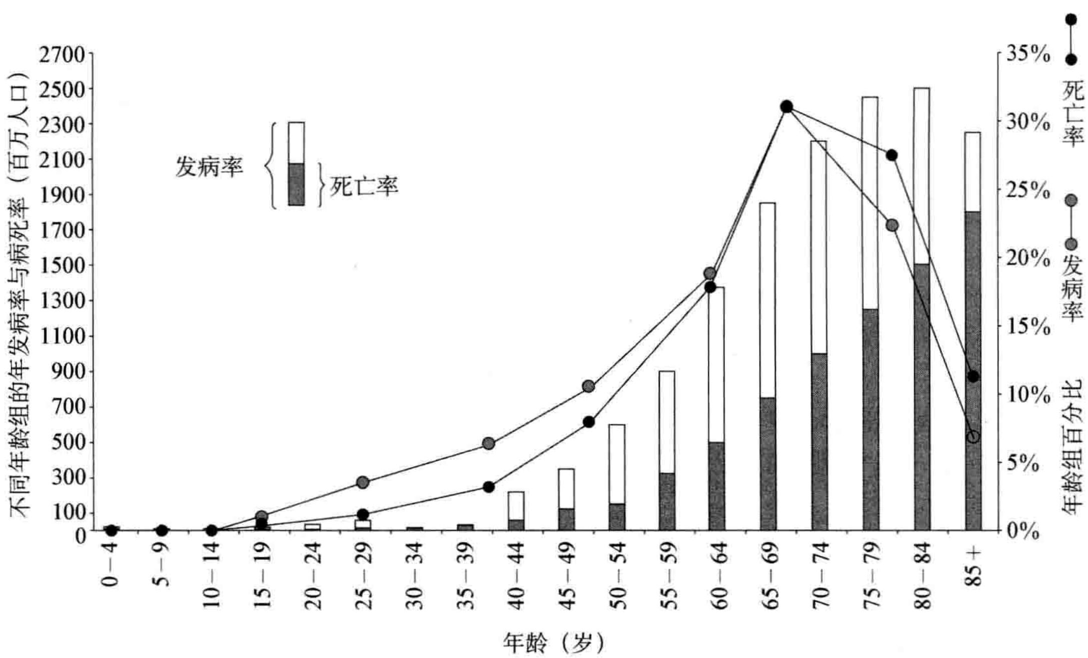



**图 94-1　不同年龄组癌症的生病率、病死率及其占该年龄组的百分比**

（数据来自美国国家癌症研究所 Bethesda 博士 1997 年对 1973－1994 年间关于癌症的监视，流行病学调查和结果的统计回顾）

对大多数肿瘤而言,无论男女,肿瘤诊断的中位年龄范围是68－74岁;中位死亡年龄范围是70－79岁。年龄与癌症发病率的整体情况显示,癌症发病率随着年龄的增长而增加;总之,60%的癌症发生在年龄为65岁或以上的老年人(表94-1)。个别癌症和一些恶性肿瘤的发病率和病死率与这个结论不一致,如80岁以上人群发病率有一个明显跌幅。造成其的原因是多方面的可能是漏报或自然选择,使不太易感癌症的人群得以生存的结果。不过,队列影响可能产生最大影响。例如,来自SEER计划的年龄分组的年癌症发病率显示,在最大的几个年龄组中,肺癌和前列腺癌的发病率下降。但进一步的、确定的危险因素的分析改变了这一结论。对前列腺癌而言,研究认为在有危险性的基本人群中,发病率会持续上升到年龄最大的年龄组。对肺癌而言,在年龄较大的组中,发病率明显降低,可能是因为这些年龄较大的人群吸烟的普及率降低,高危人群减少所致。肺癌早期检测研究项目显示,男性吸烟人群45岁以后肺癌的发病率持续上升。结直肠癌几乎没有变动,因为整个人群似乎都面临危险因素。对女性乳腺癌,数据显示发病率随着年龄增长持续缓慢上升。相对于最近美国乳腺癌筛查项目中增加的发病率而言,有人认为,最新的调查显示的乳腺癌危险性在年龄超过75岁的人群中下降的资料,可能是不真实的。对于其他妇科的恶性肿瘤,发病率确实有下降,可能是因为不同的内分泌状态的相互作用和瘤样病变中激素反应的靶器官不同所致。

**表94-1 美国65岁以上人群恶性肿瘤的发病率(不分种族与性别)**

| 恶性肿瘤 | % |
|---|---|
| 前列腺 | 63.8 |
| 结肠 | 70.2 |
| 胰腺 | 69.2 |
| 膀胱 | 72.2 |
| 胃 | 65.5 |
| 直肠 | 57.0 |
| 肺和支气管 | 67.8 |
| 白血病 | 54.3 |
| 子宫体 | 45.3 |
| 非霍奇金淋巴瘤 | 54.3 |
| 乳腺 | 42.3 |
| 卵巢 | 47.0 |
| 所有肿瘤合计 | 55.8 |

注:乳腺癌、卵巢癌和子宫体癌只包括女性,前列腺癌只包括男性(数据来自National Cancer Institute, 2004. Bethesda, MD. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004)

其他类型的年龄发病率模式也可以见到。例如,霍奇金病的发病率呈现独特的双峰分布,一个高峰在年轻时期,另一个高峰在中年后期。由此推测,这可能是用目前技术不能区分的、形态学特征相似的两种不同疾病。这个推测由截然不同的治疗反应进一步证实。在另一方面,中老年人中,最常见的白血病和淋巴瘤是由免疫系统的B淋巴细胞衍变而来。包括慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤,这些疾病的发病率在整个生命进程中呈明显的上升,而大部分病例,都真实地发生在老年人当中。这个戏剧性的关系是否由于B淋巴细胞瘤性转化的易感性在老年人中增强所致是一个关乎衰老与瘤变的问题,也是下一步要考虑的主要问题。

在年龄较大的人群中,不仅癌症的发生率增加,而且从发病率和病死率出发,癌症对这个人群的生活影响也很大。图94-1还显示,年龄癌症病死率和发病率随着年龄增长而继续上升。SEER项目也支持这个观察结果,该项目显示多数肿瘤患者的5年生存率随着年龄增长而降低。

## 一、衰老和瘤变的关系

讨论至今仍未被完全了解的衰老(老化)及肿瘤转化两个进程间的关系是件很难的事。为了探索这个关系,我们必须首先简要描述一下当今人们对于癌变的多个过程的认识。癌症发展的第一阶段为启动阶段。在这一过程中,化学或物理致癌物质或某些病毒导致细胞发生改变,这个改变使得个体易于罹患后来的恶变。这一改变表现为干细胞基因组的脱氧核糖核酸(DNA)中一个不可逆的病变,病变可能长时间保持稳定。现在还不清楚,这种启动细胞是否能被临床识别,但某些疾病如脊髓发育不良或原位癌可能是这种现象的一个表现。

癌变过程的第二个阶段为促进阶段，是涉及增殖的阶段。促进剂可以在启动细胞中诱导有丝分裂发生，或导致细胞分裂。这种现象包括许多生长因子和转录因子的激活，可以促进细胞增殖，通过这些事件，可以引起以后癌基因或抑癌基因的相关改变。促进阶段可以在启动后很快发生，也可以延迟出现，并显示为剂量依赖性和可逆性。正因为如此，研究人员认为，与那些继续吸烟的人相比，停止吸烟（包含启动剂和促进剂）可以减少曾经吸烟者癌症的发生率。最后阶段为癌症的发展阶段。

在此模型中的癌症发展的最后阶段是进展。实际上本身就是多阶段，涉及细胞从恶性前状态向恶性转变的过程，也涉及这种细胞的子细胞潜在性的、克隆性演变和潜在性转移的发生。后两个现象相当重要，从中可以引出肿瘤细胞异质性的概念。尽管我们相信肿瘤产生于单一的“细胞克隆”，但肿瘤细胞遗传上较正常细胞更加不稳定，其后代有更大的变异增殖和转移潜能。因此，在特定的肿瘤中，并不是所有细胞都是相同的。这种多样性也许可以在临床上解释肿瘤细胞多变的化学敏感性，细胞的耐药性，与原发肿瘤和其他转移病灶相比，不同转移病灶的不同行为，以及有时某种特定癌症的不可预知的行为。在此阶段中，其他与肿瘤影响宿主组织有关的因素也可能发挥着重要作用。这些因素支持肿瘤进一步生长，包括破坏间质元素如基底膜以及促进肿瘤生长的能力。

很明显生长调节基因功能的变化在癌变发展过程中发挥着关键作用。生长调节基因有两个主要类型——癌基因和肿瘤抑制基因。癌基因或癌症基因，最初被形容为可将正常细胞转化为恶性细胞的病毒性基因。在这些基因的 DNA 结构中，已经证明的致癌性分裂靶点有 100～200 个。癌基因激活会导致以下两个途径之一。第一，引起细胞死亡和存活增殖平衡的转换，从而决定细胞是分裂还是经历衰老和凋亡（细胞程序性的死亡）。第二，癌基因突变可能会影响 DNA 修复，因此易感细胞易于出现其他癌基因的激活和额外的 DNA 损伤。癌基因可以是显性或隐性的。显性基因是等位基因中的一个发生突变（尽管对侧等位基因保持正常）就可起到恶性表型作用的癌基因。隐性癌基因被称肿瘤抑制基因，通常限制细胞生长、提高细胞凋亡和控制分化，需要两个等位基因都突变失活，才能引起细胞癌变。

大量的癌基因已被描述。在一系列的有丝分裂中，癌基因似乎有提高生长活动的潜力，包括活化细胞表面的信号传导，在细胞质水平产生内源性生长因子（如 ras 样基因），在细胞核水平增加外源性（或内源性）生长因子的敏感性（如 myc 样基因）。另一种原癌基因 bcl-2，编码内部的抑制细胞凋亡或细胞程序性死亡的线粒体蛋白。这种机制通过增加细胞寿命而不是增殖从而对衰老过程发挥作用。研究发现许多肿瘤中的癌基因表达增加，而且可以在实验上模拟对癌基因的 DNA 编码，通常在促进子或附近编码。因此，有可能在启动和促进阶段发生的染色体损伤可能导致肿瘤的克隆演变与转变。Burkett's 淋巴瘤和慢性粒细胞白血病的演化可能是此过程的示例。但转化需要多个癌基因的参与。

许多肿瘤抑制基因也已被描述，这类基因如 Rb 和 p53 的基因在许多肿瘤中发现突变。这种基因的功能正常时可以抑制各种生长促进因子导致的无限生长现象。有人甚至认为衰老可能是肿瘤抑制的一种形式。事实上，刚才提到的两个肿瘤抑制基因 p53 和 Rb 基因，是维持培养细胞衰老表型的基本因素。这两个基因的失活延长了这种细胞的复制寿命，Rb 基因的突变与癌症发病和小鼠寿命有关。这种现象似乎增强了导致细胞进一步突变、导致最终恶变的可能性。事实上 p53 或 Rb 基因的缺失，或两个基因同时缺失，经常见于实体瘤，如肺癌、乳腺癌和结肠癌。虽然抑癌基因的失活在肿瘤的发展中很重要，但是在许多情况下，需要癌基因和抑癌基因的同时改变才能有癌变潜力。

了解二次打击假设理论也很重要。如上所述，某些抑瘤基因负责抑制恶性表型。正常的个体中，这种基因的两个等位基因要被随机的、或环境诱导的错误来清除，因此需要二次打击。相比之下，已经有一个等位基因异常的抑癌基因家族，由于已存在某些基因的突变，使得他们对肿瘤更加易感。换言之，已经存在的“首次打击”使它们对“第二个随机打击”的致癌作用更为敏感。

衰老过程是怎样影响肿瘤转化过程从而导致

肿瘤发病率在老年人当中明显增加的呢？衰老过程的一般方面已在第一章讨论过，本章将再次讨论某些特定方面。表94-2列出了与显著的流行病学关系的解释有关的理论类型。

**表94-2 肿瘤随年龄增长的理论基础**

| |
|---|
| 长期存在致癌物暴露 |
| 细胞对致癌物质的易感性增加 |
| DNA修复能力降低 |
| 癌基因激活或扩增 |
| 抑瘤基因活性降低 |
| 端粒缩短和遗传不稳定性 |
| 微环境变化 |
| 免疫监视能力下降 |

1. *致癌物的长期暴露* 有可能衰老仅仅是给予了使细胞从事件积累到临床肿瘤发生的必要时间。有证据显示，遗传损伤的积累和表现与年龄相关。大约1/10的细胞分裂中会发生一次体细胞突变，在一个人的一生中大约有10次细胞分裂。当然，这些事件的复杂过程需要多步癌变步骤，例如，在人类结肠癌中所描述的过程会随着时间的推移而发生。但仅仅时间的推移，不足以解释这种现象，因为时间对于突变的细胞变为恶性细胞，随后变为可以检出的肿瘤，对于一个给定的动物物种需要最大寿命的10%～30%，恶变时间可以从几年到100多年。

2. *衰老细胞对致癌物质的敏感性改变* 这方面的数据有些矛盾。在某些情况下，由苯并芘诱发的小鼠皮肤肿瘤与剂量而不是年龄的关系更为密切，然而其他模型则证实年龄可加速癌变。例如二甲基苯并蒽(DMA)对于幼年和老年小鼠皮肤移植物的加速癌变作用不同。此外，研究显示，淋巴细胞辐射后细胞周期停滞及染色体损伤的敏感性增加与年龄有关。另外，致癌物质代谢也可能随着年龄增长而改变，但研究结果显示仍有矛盾。

3. *DNA的修复能力减退* 在衰老的细胞中，DNA损伤一但启动，就很难修复。多项研究说明，当DNA受到癌基因和辐射的损害后，年龄是DNA修复能力减退的一个因素。此类修复失败表现在衰老的正常细胞以及老年肿瘤患者的核型异常增加。

4. *原癌基因激活或扩增或肿瘤抑制基因活性下降* 这些情况在老年宿主可能会增加，导致致癌作用增加或特定的克隆演变。虽然目前证据有限，但确有证据表明，体外衰老的成纤维细胞中的原癌基因扩增及其产物增加，c-myc基因在衰老小鼠肝脏中的转录水平也增加。另外，遗传改变或DNA损伤等因素可能导致抑癌基因的失活。年龄相关的突变经常导致功能的丧失，抑癌基因的变化可能是一个重要的机制。

5. *端粒缩短和遗传不稳定性* 端粒和端粒酶的作用似乎与衰老和瘤样病变进程密切相关。端粒作为所有染色体的末端，随着细胞年龄的增长会逐步缩短。此功能从30岁开始下降，并会继续以每年1%左右的速度损失。此缩短似乎与细胞增殖和群体倍增数的限制有关。据认为，每次细胞分裂，细胞的端粒都会丢失30～200个碱基对。因为端粒的主要功能是为了保护更多的内部编码序列的稳定性(即允许细胞不丢失基因而进行分裂)，这种功能的丧失可能会导致遗传不稳定性，可能会导致癌基因或抑癌基因序列突变。如果没有端粒，染色体末端可能会融合，细胞的基因蓝图可能会退化，细胞会失去功能、癌变，甚至死亡。端粒长度是60岁或60岁以上人群的死亡预测指标。

端粒酶负责反复添加端粒到染色体的末端，也就是再生端粒。端粒酶在一般在正常细胞不表达，但在恶性细胞中被激活。端粒酶可以逆转复制性细胞衰老，这种酶的紊乱表达可能会增加肿瘤形成的可能性。衰老细胞中p53和Rb基因的灭活，或者其他抑瘤基因的灭活，可能允许端粒酶基因的激活和促进细胞永生和最终的恶性肿瘤形成。

6. *微环境变化* 老龄人群积累的衰老细胞可以通过β-半乳糖苷酶染色来显示。这些衰老细胞同样有高水平的白细胞介素-6，衰老细胞是脆弱的原因之一。肿瘤微环境因素的许多因素对于恶性表型，尤其是侵袭和转移的发展至关重要。衰老细胞可以减弱组织的更新能力，并分泌多种因子以改变组织的自我平衡。这些因素包括炎性细胞因子如IL-1和表皮生长因子(例如，神经生

长因子和基质金属蛋白酶如基质金属蛋白酶-3)等,可以破坏周围组织的结构和功能,刺激或抑制相邻细胞的增殖。

衰老的成纤维细胞破坏肺泡上皮形态、功能分化及形态发生分支。衰老的人和小鼠的成纤维细胞也增加血管内皮生长因子的表达,进一步的缺氧诱导血管内皮生长因子在衰老细胞内产生。因此,衰老细胞可以产生一个与突变积累协同,以促进恶性肿瘤产生的组织环境。

7. 免疫监测功能减退　免疫监测或免疫衰老功能减退可以大大增加恶性肿瘤的发生率。关于肿瘤相关的免疫功能,在动物模型中,有相当数量的证据表明,随着年龄的增长,肿瘤特异性免疫功能丧失。包括老龄小鼠抗移植瘤能力的改变,也包括对恶性黑色素瘤易感性与T细胞依赖性免疫功能下降之间的密切关系,以及对随年龄增长而减弱的肿瘤杀伤免疫功能和减少自发性肿瘤的免疫药理学处理能力。链接与年龄相关的免疫缺陷和人类癌症发病率上升的证据,只是客观存在,还不能完全解释二者的关系,因为见于最显著的免疫缺陷的肿瘤类型在普通老龄人群中明显不同。

图94-2呈现了一个癌症发病率随着年龄增长可能会起作用的多因素结合模型。该图表示某些与年龄相关的致癌因素与时间的关系,例如,随着年龄的增长,自由基与致癌物的暴露使得某些与癌症发生相关的关键基因出现变异或改变,这些致癌因素的逐渐累积最终超过宿主抵抗能力的阈值,而宿主抵抗能力是随着年龄的增长而逐渐减弱的。

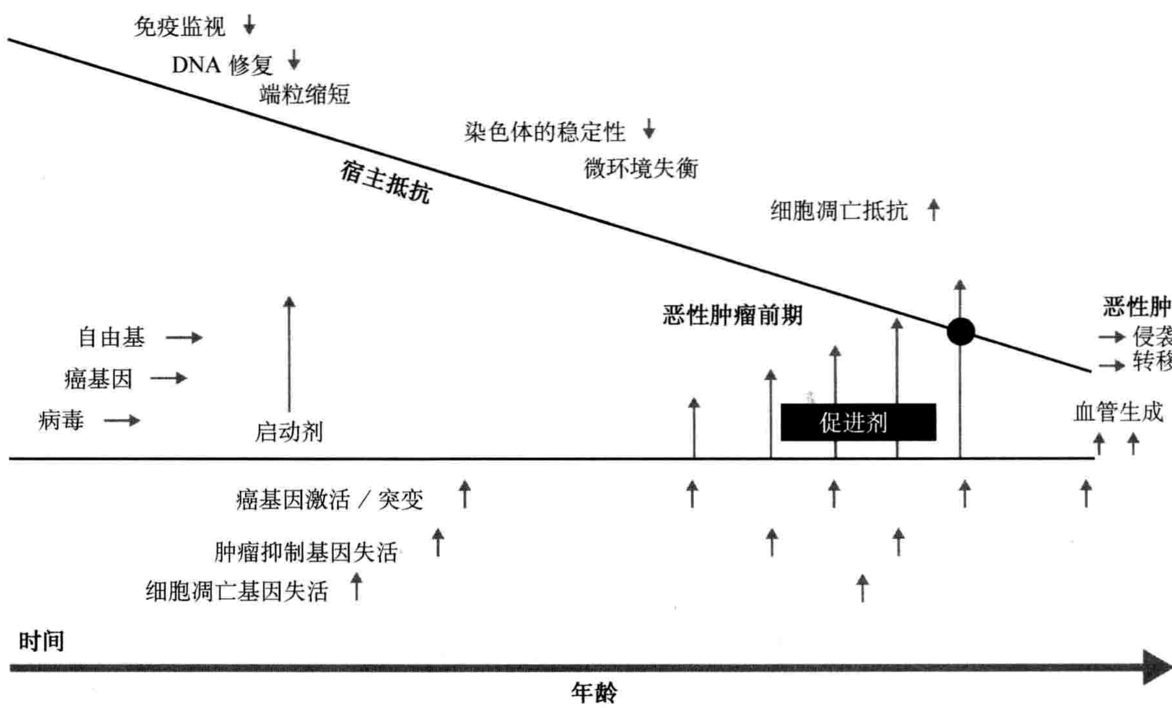



**图 94-2　年龄与肿瘤易感性**

此图呈现了一个在癌症发病率随着年龄增长中可能会起作用的多因素结合模型

细胞衰老以抑制肿瘤是通过阻止细胞濒临恶化的危险来实现的。而与此同时,这些衰老细胞又分泌某种分子,刺激恶变前的细胞增殖而形成肿瘤。因此推测,衰老反应在癌症发生上所起的作用是多向性的。细胞衰老对恶性转化的抑制可能是选择性的。细胞衰老在早期机体组织中(即机体组织细胞的增殖期)具有重要的抑制恶变的作用,但在晚期机体组织中却是有害的。因此,细胞衰老可视为,为使机体组织在早期严格控制细胞增殖避免恶化,而在机体组织晚期时所付出的代价。恶性肿瘤的发生在早期是可以控制的,但随着年龄的增长最终还是会失去控制,这一过程

无疑是由多因素构成的。恶性肿瘤在细胞增殖期后很长一段时间才发生，所以基于自然选择的观点，以上这些结果都是可以接受的。因此通过从基础水平上去研究年龄增长与肿瘤发生之间的关系，我们就可以知道恶性肿瘤发生每一个基础因素。这些信息就可以使我们有希望在恶性肿瘤上达到初级预防和二级预防的目的。

很大一部分癌症都是可以避免的。最显而易见的方式就是避免暴露于一些已知和可疑的致癌因素，例如吸烟、职业和环境化学污染、过强阳光照射以及烟熏、腌渍食物。老年个体不可避免地会暴露于这些致癌因素，所以该群体就需要通过改变自己生活方式以及摄取推荐的具有抗癌作用的膳食来避免癌症的发生，例如纤维素、维生素以及新鲜蔬菜等。近几年，人们对通过化学预防剂来达到癌症预防的研究兴趣逐渐增大。然而研究结果表明，此方式的效果有时是不一致甚至是相反的。例如，三苯氧胺对乳腺癌是一种强效预防剂，但当用在高龄妇女时效果却很要弱很多。

2006 年药监局(FDA)批准使用部分灭活 16-型人乳头状瘤病毒疫苗来预防宫颈癌、生殖器癌前病变以及 6 型、11 型、16 型和 18 型人乳头状瘤病毒所致的生殖器疣。该疫苗仅被批准用于 9—26 岁女性，对于更高年龄患者的使用，目前还没有研究。硒与维生素 E 癌症预防试验(SELECT)目前正在进行前瞻性随机双盲试验，试验结果将证明硒与维生素 E 的单独或联合使用对降低健康男性前列腺癌发生风险方面是否有效。该研究结果预期将在 2013 年公布。因此，目前还没有可靠证据证明化学预防剂在老年人中具有明显效果，而这一点还需要严谨可靠的试验研究来证实。

## 二、临床表现和疾病行为

### (一)无症状人群筛查

老年癌症患者总是因为筛查试验不足而导致诊断率降低。对于口腔癌和皮肤癌的高龄高危人群来说，将筛选检测作为常规检查是合理而必要的。众所周知，乳腺钼靶片和巴氏检测在某些少数民族、受教育程度不高和生活在贫困线以下的人群中没有得到充分利用。美国 60 岁以上的妇女接受过乳腺钼靶摄片的比例为 38%，而这个比例在美国印第安/阿拉斯加原著民中的只有 17%。不考虑年龄而推荐对所有个体进行定期筛查的情况相对较少。许多组织对此都有自己的建议，只是建议略有不同。应该认识到，当给予老年人群(特别是 75 岁以上)，这种信息会在很大程度上根据经验而被衍变。这些建议都是针对人口普查的。当在医生的办公室或其他实践中应用于个体时，这些建议只是一般指南，可能、也应该经常地根据很多其他因素来进行修改。表 94-3 显示的是美国癌症协会(ACS)和美国预防服务特别工作组目前对相关老龄人群的一个综合建议指南以及医疗保险范围。但多数建议不能直接满足更高龄人群的筛查策略变化。而且这些建议还有明显的不同。总之，筛查模式对恶性肿瘤有潜在用途。由于没有年龄上限，5～10 年的生活预期是一个合理范围。问题是评估一个特定病人的剩余预期寿命可能很困难。

### (二)乳腺癌

一个针对老年妇女乳腺癌筛查的特殊建议因为几个因素而变得复杂。由于缺乏 75 岁以上女性的特殊生存数据，一些因素，诸如由于乳房脂肪组织随着年龄增长使得乳腺摄片的灵敏度增加，与合并症的增加相比，增加了确定筛查的难度。美国预防服务特别工作组 (USPSTF)不建议老年妇女继续筛查，因为多数有关的乳腺癌疗效的研究资料病例数都不足。少数资料显示对 70 岁以上的女性进行筛查是无效的。但是考虑到老年女性表现出来的高的乳腺癌发病率、死亡率以及活动轻微受限或没有活动受限的老年女性的预期寿命，应该在建议中考虑对老年女性进行及时的乳腺癌筛查。由于老年乳腺癌手术和辅助化疗治疗经常可以实现而且无较多并发症发生，乳腺癌筛查的成本-效益比显示在这个年龄组别中乳腺肿瘤筛查是有发展前途的。因此，乳腺癌筛查应是一个终身的活动，虽然预期寿命<5 年时建议停止筛查。由于没有具体数据结果支持老年女性的乳房自我检查的作用，即使进行，也应清楚地认识到，乳房的自我检查不能代替乳腺 X 线摄影术和临床检查。

表 94-3　老年人群肿瘤筛选建议

| 肿瘤 | 检查 | ACS 指南 | USPSTF 指南 | 医疗保险指南 | 医疗保险范围 |
|---|---|---|---|---|---|
| 乳腺 | 乳腺 X 线摄影术（有或没有临床乳腺检查） | 健康状况好的患者，从 40 岁开始，每年 1 次 | 在50－69 岁每年 1 次或 2 次；如果病人有合理寿命考虑继续 | 从50 岁开始，两年筛检 1 次，直到 70 岁，如果预期寿命大于 5～7 年则筛查至 80 岁，但要解释风险，探索障碍 | ＞40 岁的女性乳腺 X 线摄影术由医保承担 |
| 宫颈 | 巴氏检查 | 每年 1 次，连续 3 年。如果连续 3 年或更多的年检正常，经过她的医生考虑后可以减少巴氏检查的频率，没有年龄的上限 | 2 年或 3 年 1 次，如果有常规正常的涂片，65 岁以后可以停止 | 2 年或 3 年 1 次，如果定期涂片正常，65 岁以后停止筛查；获得以前的宫颈巴氏涂片和危险因素；对于子宫切除术的患者，在排除筛查之前，应进行内镜检查 | 每3 年进行 1 次巴氏检查和盆腔检查。对宫颈或阴道癌高危患者或前 3 年有过巴氏涂片异常的女性应每年检查 1 次 |
| 结肠直肠 | 纤维乙状结肠经检查<br>结肠镜检<br>气对比法钡灌肠 | 50 岁开始，大便隐血检测每年 1 次，纤维乙状结肠经检查每 5 年 1 次，大便潜血检测和纤维乙状结肠经检查每 5 年 1 次，结肠镜检每 10 年 1 次或气对比法钡灌肠每 5～10 年 1 次 | 50 岁开始，大便隐血检测每 1 年 1 次，纤维乙状结肠镜检每 5 年 1 次。或大便隐血检测每年 1 次和纤维乙状结肠镜检每 5 年 1 次 | 50 岁开始，大便隐血检测每年 1 次，纤维乙状结肠镜检每 5 年 1 次；考虑 1 次结肠镜检或纤维乙状结肠镜检联合气对比法钡灌肠 | 超过 50 岁，1 年报销 1 次；大便隐血检测费用；4 年一次纤维乙状结肠或高危人群每 2 年进行并 1 次结肠镜检 |
| 前列腺 | 直肠指检<br>前列腺特异性抗原（PSA）含量测定 | 从50 岁开始，每年进行这两项检查 | 对一般人群无推荐检查 | 无推荐检查<br>除了高危人群（如有疾病家族史，非洲裔美国人） | 补偿 50 岁以上人群每年 1 次的直肠指检和 PSA 含量测定费用 |
| 肺 | 胸部 X 线检查<br>内镜细胞学检查<br>螺旋 CT 扫描<br>荧光支气管镜检 | 目前尚无推荐检查 | 对一般人群无推荐检查 | 无推荐检查 | 没有补偿 |
| 卵巢 | 盆腔检查<br>CA-125 含量测定<br>阴道超声 | 无推荐检查 | 无推荐检查 | 无推荐检查 | 没有补偿 |

**（三）宫颈癌**

在过去，关于宫颈癌的建议和巴氏检查始终存在争议。但筛查试验的有效性得到广泛认可。争议更多地集中在巴氏检查进行的频率，以及超过某一年龄或巴氏检查结果几次阴性之后，是否可以停止筛查。目前，美国癌症学会有关无症状妇女宫颈癌检查指南的意见很明确，该筛查试验必须持续进行。该指南指出：所有现在或直到目前为止性生活频繁的女性以及年龄超过 18 岁的女性，均应当每年进行巴氏检查及盆腔检查。在

连续 3～4 次常规年检结果正常后，可根据医生建议适当减少巴氏检查频率。该指南没有明确的年龄上限，而且附注里特别说明：年龄＞65 岁的老龄妇女仍需要同样进行该筛查试验。这一点对那些年轻时没有规律进行过巴氏检查的老龄妇女十分重要。所以，我们建议那些筛查史不明的高龄妇女进行巴氏检查，直到出现指南里所说的可以暂停巴氏检查的情况。除此之外，2003 年 FDA 还批准年龄＞35 岁的女性在巴氏检查的同时进行 HPV DNA 检查。根据美国妇产科医师学会制定的指南，如果巴氏检查与 HPV DNA 检查均为阴性，妇产科医师可建议患者 3 年之后再进行检查。但如果有其他高危因素存在，例如免疫功能下降或有宫颈癌史，则建议增加筛查试验的频率。如仅有一项结果为阴性，医师则应建议女性在 6～12 个月后再次复诊进行筛查试验。而对卵巢癌而言，目前还没有哪种筛查试验被证明对甄别该肿瘤有效。

**(四)结肠癌**

结肠癌筛查指南对于粪隐血试验及乙状结肠镜检查的应用在原则上是肯定的，而对结肠镜及气钡对比双重造影的应用尚存在争议。前列腺癌筛查始终存有争议。一些机构推荐使用前列腺特异抗原(PSA)检查，这一建议也仅是基于前列腺癌导致 PSA 分泌增加这一理论基础。目前，还没有数据表明其对死亡率及长时间患病后生活质量有影响。考虑到该筛查试验会出现大量假阳性病例需要鉴别，以及其他无痛性疾病在高龄人口中的高发病率，USPSTF 并不推荐其成为常规筛查试验。任何情况下考虑进行筛查试验时，都应当首先权衡其价值与风险。只有当受检人员的预期寿命至少还有 10 年时，该筛查试验才可能被认为是值得进行的。

**(五)肺癌**

肺癌在不分性别所有人口中是一种最常见的恶性肿瘤，目前还不推荐对其进行群体筛查。这主要是因为即使在高危吸烟人群当中，也还没有数据证明筛查试验的效果及成本/效益比。然而，国际早期肺癌研究计划(I-ELCAP)却利用小剂量螺旋 CT 扫描从大约 30 000 名受试者中检出 484 例肺癌患者。在这 484 例患者中 85％处于临床 I 期，而这部分患者的 10 年生存率预期为 88％。因此，螺旋 CT 扫描是有可能被用作可治愈肺癌的筛查手段。而且在该研究中，55％的患者年龄≥60 岁(其中大部分属于曾经或正在吸烟的人群)。但是，目前还没有正式建议使用螺旋 CT 扫描作为肺癌筛查方法。

尽管以上建议广受宣传，但还是有很多人不愿接受该检查，这其中当然还包括许多医患因素。虽然老年人属于癌症高风险人群，但该人群进行筛查的频率比低年龄对照组还要低。医师与其他医疗保健人员应当明白高龄人口筛查的重要性，并且确保该人群能够得到充足的筛查机会，同时尽可能减少受试人群的恐惧与焦虑。筛查试验普及教育有助于高龄人群更好地接受筛查试验，所以应当广泛开展并运用。

**(六)癌症初期表现**

广义的癌症筛查，其目标就是尽可能早地发现初期癌症，从而希望使早期癌症的生存率达到最高。因此，能够注意到肿瘤早期形成时出现的症状对医生及患者都极为重要。尽管“癌症警告”信息被美国癌症学会广为宣传，但它还是经常被人们忽视。这一方面是因为人们对“癌症信号”的含义缺乏认识。事实上老年人对癌症信号及症状的了解比年轻人还要少，从而使癌症发现出现延误。另一个干扰癌症早期诊断的原因是“癌症症状的复杂性”，也就是说因为年龄的变化，癌症的症状很容易出现变化，从而被人们忽视。表 94-4 列举了一些癌症症状可能的变化。医生与患者都应当认识并接受此观点，并对老年人出现的新症状或原有症状出现的改变保持警惕，进行适当观察。

一旦意识到某些症状可能与癌症有关，绝大多数老年人在寻求医学帮助上都不会有任何的延误。然而，在对新墨西哥州 800 例 65 岁以上患者研究发现，19.2％的病人延迟就医至少 12 周；7.4％延迟至少 1 年。另一项来自芬兰研究表明，80 岁以上的老年妇女大肠癌出现首发症状到初诊的时间间隔要长于年轻妇女。老年妇女作为乳腺癌的高危人群，更易于延迟就诊，主要是由于无包块的症状，习惯就诊于全科医生以及对于癌症后果的恐惧所致。

老年患者延误诊断的因素还可能归结于医生。主要问题在于不能对患者复杂病程中出现新

的症状和反应进行判断。很容易将食欲缺乏、体重下降、行动迟缓等症状归因于慢性疾病、社会因素或心理因素的变化。越来越多的研究显示，老年性贫血，可能降低对一个新的特定的肿瘤过程的怀疑指数。虽然要根据不同病人的其他医疗状况权衡诊断评价的风险收益比，但正如之前在这章描述的那样，我们需要对癌症发病率与年龄明显相关保持警觉。因此，新的症状发现在以前身体状况良好的能活动的80岁的老年人，与同样症状发现在神志不清、卧床不起、伴有严重的充血性心力衰竭、糖尿病和肺衰竭的老年人相比，结果明显不同。

表 94-4 易混淆的癌症症状

| 症状或信号 | 可能的恶性肿瘤 | 机体衰老"解释" |
|---|---|---|
| 皮肤色素增加 | 黑色素瘤<br>扁平细胞癌 | "老年斑" |
| 直肠出血 | 直肠、结肠癌 | 痔 |
| 便秘 | 直肠癌 | "高龄" |
| 呼吸困难 | 肺癌 | 年龄增长，胸廓形状改变 |
| 排尿困难 | 前列腺癌 | 良性前列腺增生(BPH) |
| 乳房外形改变 | 乳腺癌 | "正常的"乳腺纤维化 |
| 疲劳 | 转移癌或其他恶性肿瘤 | "年龄增长"而精力不足 |
| 骨痛 | 转移癌或其他恶性肿瘤 | 关节炎："年龄增大而导致关节疼痛" |

**(七)肿瘤在老年患者中的生物学行为**

衰老过程对肿瘤的临床进展的影响，或者从另一角度讲，肿瘤在老年患者中的生物学行为是否有所不同尚不清楚。虽然SEER数据指出，许多老年癌症患者的5年生存率相对较低，但这或许与许多共患疾病而不是与衰老本身有关。另一方面，人们普遍认为，老年癌症患者不容易发生转移。这些是重要观点，因为他们可能在很大的程度会影响有关治疗的决定。临床与实验证据都支持这一观点，并且很可能有一个取决于肿瘤初始类型以及宿主个体状态的治疗反应范围。这种现象的一个指标是，肿瘤表现出来的程度。对于大多数受检癌症，不同的年龄组的肿瘤病期和临床表现是不同的。对于那些确诊患者，指导意见也并不总是相同。对于恶性黑色素瘤，一致发现老年患者表现出有深部浸润的晚期局部肿瘤病变。对于乳腺癌来说，一些研究显示，很大比例的老年患者表现为远处转移，而肺癌却恰恰相反，很大比例的老年患者表现为局部病变。一些子宫癌与宫颈癌的老年患者在疾病晚期才被发现。当然，这些差异甚至与下列因素有关，诸如患者的临床表现不典型，延误诊断、诊断努力的程度，或以上因素综合，或另一方面，由于患者与医生的接触频繁，会有较大的偶然发现机会。

另一个可能会影响不同年龄患者肿瘤行为的生物因素是肿瘤组织学亚型。老年甲状腺癌总体侵袭性更强，另外，老年甲状腺肿瘤患者中有较大比例的未分化癌，这在任何年龄都具有很强的侵袭性。总之，相对于年轻的对照组患者，老年甲状腺癌症患者总体来说预后不良。同样，对于恶性黑色素瘤来说，预后较差的病理类型的老年黑色素瘤比例增加，而且即使是局限性病变，老年患者的生存率也比年轻人更差。同样，对于肺癌来说，老年鳞状细胞癌(肺癌的一种组织类型，更易于表现为局部病变)比例在增加，这或许能在一定程度上，但不能完全解释刚刚提到的问题。这种在生物学上的差异可能体现在其他方面，对于乳腺癌来说，老年乳腺癌女性患者雌激素受体阳性频率增加，当然这可能和绝经后激素分泌的状态相关。另外的一个因素是老年乳腺癌女性患者癌细胞的倍增时间更长。由于雌激素受体阳性和更长的倍增时间与较好的预后相关，也就是说他们会使肿瘤增长缓慢和使病人有更长的生存时间，这种现象而不是年龄本身，可能是老年患者癌症进展得较慢的原因，这可能不是年龄本身可以解释的。尽管如此，老年妇女的总的癌症相关生存率较低，

因此,更应考虑肿瘤和宿主之间的、复杂的相互作用。

老年急性髓性白血病(AML)预后很差。其预后和疗效较差的生物学因素已被广泛研究。迄今为止发现,预后差的核型(5q-、7q-)的发生率较高、早期骨髓增生异常综合征发病率较高以及蛋白表达增加与内在化疗药物耐药性有关。相对而言,老年急性髓性白血病在柔红霉素与阿糖胞苷传统缓解诱导治疗后细胞凋亡的倾向要低于年轻患者。这些研究结果提示年老的白血病患者可能源自于一个早期的干细胞,因此,这类病人化疗后的造血恢复功能可能会损伤。

动物模型中的实验数据同样显示此谱中的肿瘤生长与进展速度与年龄相关。在这些方面的研究中,包含肿瘤生长的能力取决于特定的宿主-肿瘤系统,在一定程度上可以模拟临床情况。对于这种情况有人提出如下解释,认为老年患者能够更有效地控制肿瘤的速率,与老年患者随着年龄增长免疫功能的降低是相互矛盾的,也就是说,老年患者免疫系统中那些细胞活力的降低,在这种肿瘤过程的刺激之下,导致肿瘤增强因子(如血管生成因子)的产生。发生此问题时,肿瘤生长可能会有所减少。在一定程度上,这些各种各样的因素在老年肿瘤患者中瘤样病变的生物行为仍然是个未解之秘。

## 三、治疗决策

本章节调查了治疗老年群体癌症的主要模式的实用性。这种模式的应用很大程度上决定于最初的决策过程,也就是说,是否筛查,是否继续针对病情检查,是根本不治疗,还是积极治疗。在这样的决定中,医生通常会权衡诊断与治疗措施的获益和风险,这是因为医生应该考虑各种涉及病人健康的不同的生物、心理和社会因素。在这点上非常重要的是患者自已对治疗恶性肿瘤期间及之后的生存质量及潜在生存期的评估。在这个过程中,显然需要做出个体化决定,对于状况较好的老年患者和虚弱的老年患者所做出的决定可能有明显不同。

不幸的是,在对老年癌症患者在诊断和治疗上,年龄偏倚确实存在,临床试验中的老年患者没有代表性。由美国国家癌症研究所在1997—2000年主办的对60 000例患者进行的Ⅱ、Ⅲ期临床试验数据分析发现,只有32%的实验者年龄在65岁或以上,尽管这个年龄组占了癌症患者的61%。因此,虽然在某些情况下,给予不同的决策可能是完全适当的,但这些决策必须建立在特定患者个体化信息的基础上,而不是纯粹根据年龄分类来决策。

我们建议建立一个决策框架,从中可以考虑决策的各个方面。如图94-3所示,称为老年肿瘤综合模型。它采用图形方式给老年病工作者显示了大量决定性概念,那就是功能储备降低,也就是恩格尔生物-心理-社会模型的扩展。当对肿瘤治疗做出决定时,个体背景的各方面都应必须考虑。其中每一水平,如生物或心理学的,可以相互作用,不仅影响肿瘤,而且影响宿主,同样,任何针对癌症的干预可能会影响癌症和宿主功能的这些水平。相反,每个这些级别的功能,当由于衰老或其他合并疾病而减弱时,可能会影响这些不同措施的干预能力。因此,在某种意义上,这个概念目录呈现了做决定时应当系统考虑的各种因素的相互作用,表94-5列举了年龄的生理变化对癌症治疗影响的方式。

这个概念是通过对老年人心身评估(在第11章中有详细说明)来实现的,从而可以在生理状态、同患多病、老年综合征,功能和认知障碍持续状态的方面进行评估,并定义衰弱级别。一个可行性研究对肿瘤患者特有的老年人心身状况进行了评估,包括功能状态、障碍共病、认知能力、心理状况、社会功能、支持和营养状况。包括对43例正在接受化疗的乳腺癌、肺癌、大肠癌和淋巴瘤患者的评估。这些病人的平均年龄为74岁,绝大多数是Ⅳ期患者,完成评估的中位时间是27min,78%患者是在没有帮助的情况下独立完成评估,90%的患者对调查问卷的长度满意。另一研究报告提示,对老年患者进行评估和管理,对他们情绪的控制,心理健康状况,身体疼痛等生活质量有积极和持久的影响。因此,肿瘤老年病学家认为这个信息,而不是年龄本身,对后来为诊断而进行的管理决策和对老年肿瘤患者治疗技术的选择更为重要。然而,具体实施环节(如临床团队、住院单位、咨询)的最佳机制仍有待确定。

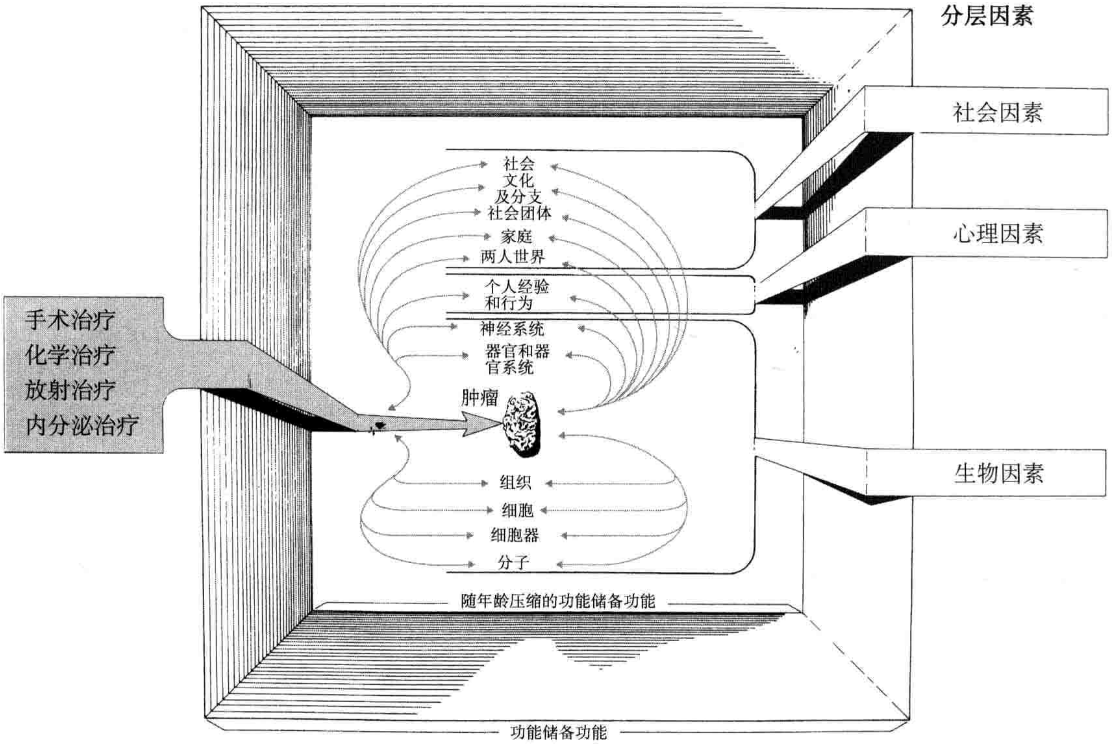



图 94-3 老年肿瘤综合模型(图片复制授权来自 Cohen HJ, DeMaria L: In: Lazlo J, ed. 等主编的肿瘤并发症内科治疗指南，纽约：Dekker；1986：240.）

表 94-5 衰老生理与癌症

| 衰老生理 | 肿瘤关联 |
|---|---|
| 心肺 | |
| 最大心排血量和最大摄氧量↓ | 手术 |
| 弹性↓ | 碳/磷毒性药品 |
| 皮肤——伤口愈合↓ | 手术 |
| 中枢神经系统——脑重量↓，脑血流量↓ | 病人中枢神经系统毒性药物的相互作用 |
| 特殊感官——味觉、嗅觉、唾液流量↓ | 营养、放射疗法 |
| 血细胞生成——造血应激反应↓ | 放疗和化疗 |
| 免疫系统——反应性↓ | 传染 |
| 身体成分——肌肉↓，脂肪↓ | 药物分布 |
| 肝——体积和血流↓ | 肝脏的药物代谢 |
| 肾——肾小球率过滤↓ | 经肾药物排泄 |

## 四、主要治疗方法

### (一)手术

外科手术和其他创伤性操作通常会作为对老年肿瘤患者的初步诊断和治疗方法。在第 37 章中，对老年患者的外科手术的一般状况进行了仔细讨论。老年患者进行外科手术在病死率和生存率方面或许类似于青年患者，似乎在很大程度上受到共患疾病、可以测定的生理功能下降的限制，而不是随着年龄增长而增加。比较老年肿瘤患者有可能选择的不同治疗方法，急诊和择期手术或许比缓慢或迁延性的放疗或化疗更好。

(二)放射治疗

放射治疗对恶性肿瘤的治疗分为根治性治疗和姑息性治疗。局部肿瘤的治疗可以考虑给予放射治疗或者外科手术治疗，在选择过程中要考虑两种治疗手段治愈率是否相等，死亡率存在的差异。无放疗禁忌时，放疗常用于器官功能的保留。比如对于老年患者，喉癌放疗在保留喉部发音功能方面明显优于喉癌术后人工喉。另外放射治疗的治疗过程长可能会造成患者明显的疲乏。

放射治疗常用于手术和化疗的辅助治疗。对于手术死亡率高的疾病，放射治疗可以减少手术切除范围，这一点尤其适合老年患者。辅助放疗的疗效在乳腺癌及头颈部肿瘤淋巴结切除术后的应用中被证实应用相当广泛。放疗也被用于新辅助治疗，即放疗用于术前以减少肿瘤的大小和增加相邻组织手术的可行性。姑息性放射治疗在缓解骨转移疼痛、脑转移，脊髓压迫症状治疗非常有效。这样的治疗疗程往往为 1～2 周，而不是难以忍受的更长的治疗周期。高剂量短疗程治疗出现放疗急性反应的概率增加。治疗的效果和并发症的发生都很大程度上依赖于有效的技术及技术正确的应用。

治疗的副作用在年龄大的患者中可能出现问题。老年病人正常组织的放射反应被认为提高 10%～15%。理论上，老年患者的器官有显著的生理衰退，发生放疗反应的风险可能最大。口咽部及口腔的放疗可产生味觉的丧失、黏膜干燥和唾液腺退化，当同时合并营养摄取不稳定时，对虚弱的老年患者可能是致命的，从而大大增加死亡率。此外，因恶心或身体虚弱、难以忍受每天的放射治疗而减少日照射剂量或者没能按计划治疗、总计划剂量减少等，都可使治疗疗效打折扣。肺癌的治疗常常应用放射治疗，肺部的并发症显得特别重要。一项研究表明，老年患者发生严重的放射性肺炎的风险显著高于年轻患者，而与照射野及其他治疗无关。计划可以改变，但应尽可能给予老年患者根治性放疗。计划的改变必须谨慎，尽管目前还没有证据表明减少日照射剂量对头颈部肿瘤的局部控制无益，但对某些肿瘤，分割剂量计划与低的肿瘤局部控制率相关。

(三)化疗和激素疗法

老年人药理学原理及药物治疗应用已在第 8 章和第 24 章进行过完整讨论。直接关于年龄对口服或静脉注射的化疗药物药动学的影响的研究越来越多。细胞修复 DNA 能力的降低可能延长药物毒性。快速更新的黏膜干细胞破坏增加和数目减少增强了黏膜炎的易感性。同时老年患者造血干细胞储备的减少使得化疗后血象的恢复减慢。一般情况下药物的吸收与年龄相关性较小，但是新型口服药如氟尿嘧啶的吸收与年龄的相关性越来越大，并且口服化疗药物应用越来越广泛。胃动力的降低和胃酸分泌的减少相当于增加了药物的毒性。身体脂肪比例高可以增加脂溶性药物的分布体积，比如亚硝脲。与蛋白结合的药物如足叶乙甙在低蛋白患者中的分布容量增加。同样，紫杉烷类和蒽环类与血红蛋白结合紧密，贫血时其分布受到影响。老年人肝功能降低和 P-450 细胞色素氧化酶活性降低影响药物代谢。老年患者因肾单位数目较少而影响药物的排泄。

不同的化疗方案对老年患者的敏感性及药物毒性取决于化疗方案的攻击性。大多数药物应用受限的主要因素为骨髓的耐受程度。储备能力的降低在实验动物及人类中已经得到证实，而临床毒性因取决于骨髓储备程度才被特别强调。对老年患者，年龄是淋巴瘤和白血病粒细胞较少症的独立预后因素。其他的毒性如博来霉素的肺毒性、多柔比星的心脏毒性和长春新碱的外周神经毒性，出现毒性的一些增加，取决于化疗方案的攻击性。癌症合并其他疾病对生存期存在负面的影响。一项研究发现老年住院患者的合并症因诱导化疗的毒性而明显增加。结肠癌Ⅱ和Ⅲ期患者合并糖尿病辅助化疗后有较高的肿瘤复发率、死亡率及 3、4 度腹泻的发生率。

许多研究表明辅助化疗对年轻及年老患者的收益和药物毒性是一致的。老年乳腺癌患者较少使用辅助化疗与其存在的合并症有关。这种“危险排斥”现象是给予低剂量化疗以避免药物毒性，实际上这样失去了积极治疗的机会。这种现象发生在老年乳腺癌患者辅助化疗试验中，低于常规剂量的患者疗效较差。相反地，接受与年轻患者相同化疗剂量的老年患者其治疗结果与年轻患者相同。65 岁以上的妇女，三苯氧胺作为辅助内分

泌治疗的应用增加，68%集中在70－79岁。85岁以上的乳腺癌患者三苯氧胺用量不足，存在原发肿瘤复发的危险。

考虑使老年患者达到年轻患者相同的缓解率而应用更具有攻击性的联合化疗方案时，比如对于小细胞肺癌，其代价就是骨髓毒性增加。尽管如此，65岁以下的肺癌患者有78%积极接受了治疗，而75岁以上的患者接受治疗的只有49%。相似结论还见于一项2000例结肠癌研究，88%小于55岁的患者给予了化疗，而85岁以上的患者只有11%接受了化疗。75岁以上患者没有治疗的更为普遍的因素似乎是合并症和高龄，而不是患者拒绝。

同样，非霍奇金淋巴瘤的老年患者与年轻患者相比更可能会给予低剂量的化疗方案和攻击性弱的用药方法。这种做法忽视了如下证据，即给予老年患者更有攻击性的多药联合化疗方案会有更好的缓解率及生存率。利妥昔单抗、CD-20抗原单克隆抗体与常规化疗药物联合，在显著提高60－80岁老年非霍奇金淋巴瘤的完全缓解率及总生存期的同时，临床上并没有显著增加毒性。

此外，与接受传统诱导化疗相比，对老年急性单核粒细胞白血病患者给予减毒化疗或姑息性化疗，会导致更差的缓解率和更短的生存期。并且骨髓抑制作为早期治疗相关性毒性更加显著。CD-33抗原的单克隆抗体已核准用60岁以上急性单核粒细胞白血病复发的病人。

当决定对老年患者进行化疗时，医生应该使用治疗反应和毒性反应都可以接受的剂量方案。对于需要强烈攻击性治疗的肿瘤，需要修改和寻求新的方法，从而使毒性水平更低。这种情况应根据临床试验(但目前还没有关于老年患者的代表性研究结果)来采取最佳治疗。

**(四)支持治疗**

肿瘤及其治疗干预对老年患者伤害很大，需要给予充分的支持治疗，目的是为了让患者最大程度地耐受疾病及治疗。症状缓解的根本性方法需要医生积极寻求，因为老年患者经常较少诉说自己的症状。其他章节已涵盖了许多特定方面的支持治疗，这里仅仅强调支持治疗对老年癌症患者管理的重要性。包括有效控制疼痛的特别重要性(见第30章)；适当营养支持维护(见第40章)；护理和护理团队(见第26章)的支持作用；病人、医生和家庭讨论关于临终关怀和其他问题的重要性(见31－34章)；以及临终关怀的实用程序(见第31章)。

一个常见的老年癌症患者的治疗的并发症是恶心和呕吐。这些不良反应可能严重危及能够提供有效的化疗，和他们产生的相当程度的发病率。预防恶心、呕吐的发生的一般准则包括：①所有老年患者的化疗应该充分水化；②消除可能触发呕吐环境因素，如食品药品其他气味；③如果进食，应食用干燥易消化的食品，一般耐受良好；④避免高蛋白饮食。预防性使用止吐药物的重要性已被基于各种证据的美国指南所公认。所有指南均推荐在接受中或高致吐性放疗或化疗时联合应用5-$HT_3$受体拮抗药与激素来预防呕吐。推荐所有接受顺铂化疗的患者应用激素加5-$HT_3$受体拮抗药预防迟发性和预期的化疗诱导的恶心和呕吐。患者接受高剂量、非顺铂方案时，建议预防性给予皮质类固醇类药物，或同时给予甲氧氯普胺或5-$HT_3$受体拮抗药。总之，恰当预防性使用最有效的止吐药是为了预防化疗患者出现的急性、迟发性和预期可能出现的恶心、呕吐。为了预防恶心呕吐，这些止吐方案必须用于化疗之前，而等到症状出现时应用则疗效不佳。在老年癌症患者同样应用这些止吐方案。

另一些化疗药物的不良反应包括应用长春新碱引起的便秘及铂类和紫杉类药物引起的神经性病变。

肿瘤本身及其治疗在老年患者中引起的另一个重要问题是疲乏。是最常见也是对患者生活质量影响最大的症状。在一项系统回顾分析中发现，治疗期间疲乏的患病率达40%～90%之高，治疗结束后亦有19%～80%的患者存在疲乏。疲乏的原因是多方面的，包括对贫血、抑郁、疼痛、营养不良、药物及代谢的不适应性。疲乏的治疗也常常治疗其潜在原因，比如应用铁剂、维生素$B_{12}$、叶酸等补血药物。运动计划对治疗肿瘤相关性疲乏有非常积极的作用。哌甲酯和莫达非尼等药物已被用来治疗癌症相关的疲劳，但尚未对老年癌症患者进行应用研究。

细胞减少源自化疗药物的骨髓抑制作用，应

适当输入血制品或使用生长刺激因子。美国临床肿瘤学会 2006 年指南推荐,对粒细胞减少的危险性是 20%或更高的发热的患者预防性应用白细胞生长因子。适应证包括给予进展期弥漫性淋巴瘤根治性化疗的老年患者和诱导或巩固化疗期间的、55 岁以上的急性单核粒细胞白血病患者。不同类型的白细胞生长因子在一定程度上减少了老年患者在强力化疗期间的感染,但是他们对疗效和生存期影响很小。这些治疗的成本-效益比需要认真衡量。

最后,必须考虑老年肿瘤患者心理支持和医疗护理提供者的重要性。这一点始于医生患者积极的沟通,了解病人在疾病的每一个时期的想法。适当护理可能是关键的。对病人的应对技巧的评估和策略将会很有帮助。那些对于病人适合的承认和支持是很重要的。病人的精神状态和宗教对策的使用对患者评估和支持同样重要。相反的是,随着年龄增长,身体脆弱及功能障碍增加,但老年患者对疾病心理应激能力较年轻患者强。这可能源于老年患者多年来对应激源的有效处理能力。

## 五、结 论

肿瘤多见于老年患者。肿瘤与衰老的关系对我们科学理解衰老进程和对老年患者的临床治疗提出了挑战。下一步的研究要求解决前者,而系统的、逻辑性发展的诊治方案可以对后者产生有效的、令人鼓舞的结果。

## 参 考 文 献


[1] Albin RL. Antagonistic pleiotropy, mutation accumulation, and human genetic disease. Genetica. 1993;91(1-3):279-286.

[2] Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. Eu J Cancer. 2004;40(7):926-938.

[3] Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hemopoietic reserve in the older cancer patient: clinical and economic considerations. Cancer Control. 2000; 7(6): 539-547.

[4] Campisi J. Aging and cancer: the double-edged sword of replicative senescence. J Am Geriatr Soc. 1997;45(4):482-488.

[5] Cohen HJ. Biology of aging as related to cancer. Cancer. 1994;74(7 Suppl):2092-2100.

[6] Crivellari D, Aapro M, Leonard R, et al. Breast cancer in the elderly. J Clin Oncol. 2007; 25(14): 1882-1890.

[7] Dale DC. Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment. J Support Oncol. 2003;1(4 Suppl 2):11-17.

[8] Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, latelife diseases, and frailty. Annu Rev Med. 2000;51:245-270.

[9] Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE. Lung cancer in the elderly. J Clin Oncol. 2007; 25 (14):1898-1907.

[10] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.

[11] Heflin MT, Cohen HJ. Cancer screening in the elderly. Hosp Pract(Minneap). 2001;36(3):61-69.

[12] Hurria A, Gupta S, Zauderer M, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. Cancer. 2005;104(9):1998-2005.

[13] Kaesberg PR, Ershler WB. The change in tumor aggressiveness with age: lessons from experimental animals. Semin Oncol. 1989;16(1):28-33.

[14] Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2003;21(7):1383-1389.

[15] Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. Cancer Control. 2000;7(6):548-556.

[16] Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, Cohen HJ. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patient. J Gerontol Ser Biol Sci Med Sci. 2005;60(6):798-803.

[17] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006; 24(19): 3187-3205.

[18] Wright WE, Shay JW. Telomere biology in aging and

cancer.J Am Geriatr Soc.2005;53(9 Suppl):S292-S294.
[19] Yancik R,Ries LA.Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. Hematol Oncol Clin North Am.2000;14(1):17-23.
[20] Zachariah B,Balducci L.Radiation therapy of the older patient.Hematol Oncol Clin North Am.2000;14(1):131-167.

# 第 95 章　乳腺疾病

原著　Gretchen G. Kimmick, Hyman B.Muss
译者　宋张骏



对新生儿来说，乳腺是一个生产全部必需营养的纤维脂肪性器官。育龄妇女的乳腺组织对周期性的激素生成做出反应，从而腺体中的上皮和间质会大量增生，使人能够产生乳汁。绝经后的女性，衰退的卵巢功能在绝经后期导致这些组织结构退化。绝经后的乳房包含一套导管系统，但是小叶已萎缩塌陷，即将逝去的器官由基本的脂肪组织构成。然而乳腺肿块在绝经前女性可能是一个于周期性激素变化的良性问题，但对于绝经后女性来说，这可不是一件小事，并且最重要的乳腺疾病是癌症。

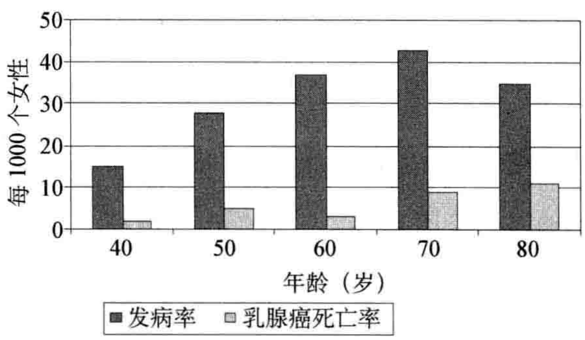



图 95-1　乳腺癌随年龄增长的发病率和死亡率

癌症是 55—74 岁女性的主要死亡原因，同时它也是伴有心脏疾病的年龄≥75 岁女性的第二大死因。随着年龄的增长，癌症发生率急剧增加，尤其乳腺癌——全美最普遍的癌症——是主要的健康忧虑。根据 2007 美国癌症学会的评估，乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。据统计，在所有最新被诊断为恶性肿瘤的患者中(178 480 新病例)乳腺癌占 31%，同时也是与肿瘤相关的第二大死因(40 460 例)。此外，从美国 1980 年以来的发病率和死亡率相关资料来看，在女性的一生中有 12%的人会被诊断为乳腺癌，同时 3.5%的女性会死于乳腺癌。

大约有一半女性的乳腺癌发病年龄在 65 岁以上。另外，1999 年美国人口统计显示，发病率随着年龄的增长而急剧升高(图 95-1)，年龄在 40—50 岁的女性浸润性癌发生率为千分之十五，70—80 岁女性浸润性癌发生率千分之四十三。年长的乳腺癌患者也被认为有较低的生存率(图 95-1)。

乳腺癌是公共卫生健康的主要问题，它甚至像人口老龄化那样变得更为重要。尽管乳腺癌是老年妇女面对的更为普遍的疾病，但她们依然较少可能接受适当的筛查，并且对于她们而言更可能出现的却是当病情进展到较晚时还需接受劣质的外科手术及术后治疗，同时他们也能有机会参与临床试验而获益。

## 一、危险因素和生物学

导致乳腺癌发生的具体原因还不为人们所知。许多伴随的因素会增加其发生风险已经被证实，它们包括以下几点：逐渐增加的年龄，白种人，家族有乳腺癌病史(特别是直系亲属)，初潮较早，较晚生育(大于 30 岁)，绝经晚，良性乳腺病病史(增生或不典型增生)，暴露于强辐射，肥胖，逐渐增加的高度，绝经后雌激素替代治疗和从适度到过度的饮酒习惯。有上述大多数原因的人群的相对患病风险是普通人群的 1.4～2 倍。这儿有一套有效的乳腺癌风险评估工具，基于盖尔模型。这套工具利用年龄危险因素来计算 5 年乳腺癌的发生风险，包括第一次月经的年龄、第一次成功生

产的年龄、存在患有乳腺癌的一级亲属，乳腺组织活检次数及是否发现不典型增生种族。这也是乳腺癌发生率在地域、经济、种族上的差异性，现在，广大白种人中也发现其发生率较高。这可能与危险因子分布有关，也与遗传和环境因素有关。尽管乳腺癌的发生率在种族中不同，但当低发生率的族群迁徙到高危环境中时，这种差异正渐渐减少或失去。

乳腺癌家族史意味着遗传缺陷，可能在所有乳腺癌病例中占 5%～20%。遗传缺失在早发型乳腺癌中(50 岁以前被诊断)具有特别重要的地位，但它在老年人中可能不是主要的因素。BRCA-1 的突变与 45%的家族性乳腺癌有关；另外一个基因-BRCA2——在高位家族中大约 35%与遗传异常有关。

BRCA-1 和 BRCA-2 提前告知患乳腺癌和卵巢癌的风险增加了，对于乳腺癌来说增加了36%～85%，对于卵巢癌来说增加了 16%～60%。还有很多修饰因子，包括遗传的、激素的和环境的，这些因素决定基因突变是否会导致恶性肿瘤。

大多数乳腺癌起源于导管上皮细胞。老年的和年轻的乳腺癌患者对比揭示了浸润型导管癌是两组中最常见的组织学类型，浸润性导管癌 75%～80%，小叶癌约占 5%～10%。黏液癌和乳头状癌在组织学类型上伴随着稍微低的复发风险，在老年患者中较普遍，而炎性乳癌侵袭性强，预后不良，在这些人中极其少见。与年轻的乳腺癌患者对比时，老年患者更多见的是分化良好或分化中度，雌孕激素受体阳性(60%～70%的患者)，有较低的肿瘤增殖率[细胞合成脱氧核糖核酸(DNA)的数量]，较少表达 HER2 基因。这些资料表明，老年乳腺癌患者的生物学性状比起年轻女性患者有较少侵袭性。但是，从乳腺癌死亡率上看，老年女性并不是相对较低的，这引导我们探索相关治疗上的选择和其他可能影响患者生存的与肿瘤疾病相关的特殊因素。

## 二、诊　断

1. 一级预防、筛查、诊断

(1)一级预防：除了残酷的治疗措施例如预防性乳房切除术以外，预防几乎是无效的，没有人知道预防乳腺癌的有效方法。人们发现乳腺癌的发病机制与雌激素和其他激素与乳腺组织的相互作用有关，当前的研究致力于预防性地使乳腺组织暴露于相对低的雌激素水平下，例如选择雌激素受体调节药(SERMs)和芳香酶抑制药。

SERMs、他莫昔芬和雷洛昔芬降低雌激素受体阳性群体的乳腺癌发生率。从早期乳腺癌试验者合作组的资料(包括 75000 例早期乳腺癌病例的 meta 分析)可以看出，使用三苯氧胺可以减少绝经后女性 40%～50%的对侧乳腺癌的发生率。一项全国性的试验(NSABP)对比他莫昔芬和安慰剂预防女性乳腺癌高发风险(5 年后侵袭性乳腺癌风险增加 1.66%)的研究表明，他莫昔芬能使非侵袭性乳腺癌和侵袭性乳腺癌的发生率降低 40%，大多数雌激素受体阳性的乳腺癌患者可以获益，降低风险；同时雌激素受体阴性的乳腺癌患者不能获益，不能降低风险。在这项试验中，有 30%女性的年龄大于 60 岁，并且有 6%的人年龄 70 岁；类似的风险可以还原到所有年龄组。第二个大的随机试验证实，雷洛昔芬像他莫昔芬一样能有效地减少雌激素受体阳性女性乳腺癌的发生率。然而，雌激素受体调节药本身也是一种作用较弱的雌激素，同时它能增加血栓栓塞发生的风险。再者，他莫昔芬(不是雷洛昔芬)能增加子宫内膜癌发生率。在临床实践中，雌激素受体调节药治疗的收益必须与风险因素来权衡，同时这种获益能被 Gail 和他的同仁建立发展的模型所评估。当前有规模巨大的关于芳香化酶抑制药应用的研究，研究显示它不会增加血栓形成风险，与雌激素受体调节药相比，能减少绝经后女性乳腺癌的发生率；老年患者应该被鼓励参加这些试验。维持理想的体重和锻炼也应该予以鼓励。

(2)筛查(Screening)：绝经后女性乳腺癌的筛查包括乳房 X 线和物理检查。更年期以后，因为雌激素水平降低，乳腺组织和导管组织减少同时脂肪组织增加。另外，绝经后患者几乎没有囊肿和纤维瘤。乳腺组织这种生物学改变是随着年龄的改变而相应地发生变化，尤其是随着年龄的增加，使得小的恶性肿瘤病灶和周围正常乳腺组织之间在 X 线上具有良好的对比，导致了乳房 X 线检查中有较少的假阴性病例出现。

一些研究表明，50—70 岁的女性进行定期的乳房造影筛查能检测到早期的未转移的乳腺癌，

从而改善生存率。据估计，如果所有 50—70 岁的女性都能做恰当的乳房 X 线筛查，可减少 25%～35%的 5 年死亡率，这可能会是一项功绩。然而，争议依然存在，因为年龄大于 70 岁的女性病人的资料非常少。一项综述分析确实暗示了乳房 X 线将会使这一组病人获益：75 岁的健康老年女性的平均预期寿命要高出 10 年，健康的 85 岁老年女性的平均预期寿命要高出 7 年，这使降低肿瘤相关死亡率显得非常重要。当估计的预期寿命超过 5 年，谨慎地提供每年一次乳房 X 线检查。

10%～20%乳腺癌患者都不能通过乳房造影检查直观地发现，因此，通过专业的物理检查和乳腺自查很有必要，剩下些本质的和补充的都交给乳房造影来筛查。此外，患者和医生互动也是非常重要的，因为一些研究表明，对于指导较年长的病人进行乳房造影筛查的医生来说，最重要的因素是自己亲自向病人介绍这些检查的相关情况。

美国的医疗保险法规定每年给筛查乳房造影提供一次经费，表 95-1 呈现了关于老年女性筛查的介绍。

(3)诊断：乳腺癌通常只发现乳房肿块或可疑的乳房 X 线照片。绝经后女性发现乳房肿块需要立刻引起注意，在这个年龄组中大多数可触及到的肿块都是恶性的。在这组中所有的乳腺肿块都需要活检。尽管对于一位发现乳腺肿块的女性病人而言，活检不是诊断的本质，乳房 X 线照片帮助明确肿块的性质和发现其他不可触及的病灶；因此，它能提示一个乳腺肿块在何时被发现。



**表 95-1　年龄大于 70 岁的女性乳腺癌的筛查提要**

| | 频率 | 内　容 |
|---|---|---|
| 乳腺自查 | 1 个月 | 价值不确定，但许多乳癌都是患者自己发现的 |
| 物理检查 | 每年 | 通过物理的或其他专业的检查可以发现 15%通过乳房 X 线检查而没有发现的乳腺癌 |
| 乳房 X 检查 | 1～2 年 | 提高年龄大于 75 岁乳癌患者的生存率没被证实；大量研究资料暗示绝经后女性 5 年或更长生存率得到提高 |

新的乳房摄影的发现物也能快速地评估。典型的、分步骤的诊断和最终的外科治疗也应该跟上，见图 95-2。这样肿瘤的病理学诊断确定，并考虑选择外科治疗方法，合理安排时间。

对于可触及的肿块，用细针吸活组织检查，其中芯针活组织检查是较好的方法，因为芯针活组织检查能辨别大部分患者是浸润性癌还是原位癌。尽管空心穿刺针活检有可能引起肿瘤随着针道种植和较高的局部复发，是大家十分关切的内容，但这种担心还没被证实。

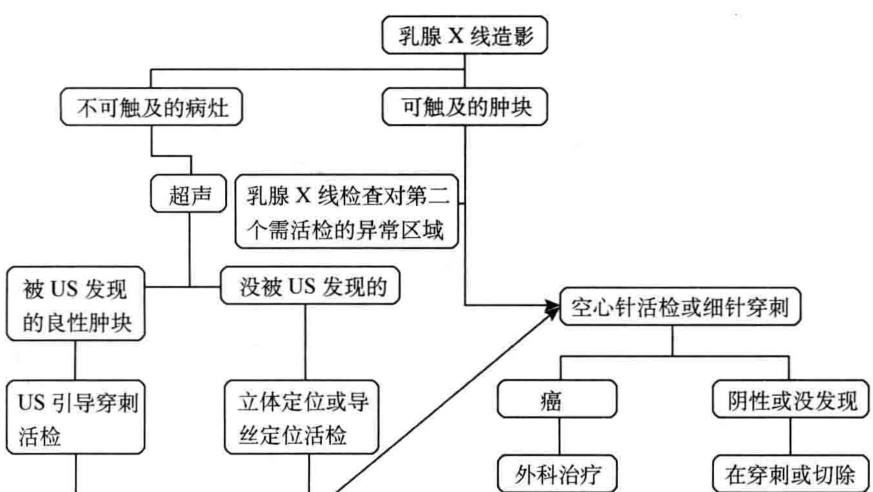



**图 95-2　老年女性可疑乳房病灶的 0 检查方法**

如果空心针和细针穿刺都是阴性或没有定论，除非证明肿块是囊性的，否则哪怕进一步活检，切除肿块，问题也必需得到解决。对于物理查体或乳腺X线检查有恶性特征肿块的患者，开始的时候就直接接触或者术中取活检确认为恶性后再行局部病灶切除术或乳房切除术，包括/未包括前哨淋巴结活检或腋窝清扫，可能是较好的两期的过程，包括细针穿刺、空心针穿刺和切除活检。

对于乳房X线、超声发现的不可触及的病变，建议做更进一步的评估。如果超声发现一个可疑的实性病变，可以采用超声引导穿刺。如果超声看不到，无论立体定位活检或细针定位活检都是必要的。立体定位活检使用X线引导获得活检标本，同时也是首选，因为可以在不需要麻醉的情况下获得病理结果；立体定位操作需要患者呈一定倾斜的体位，这对于一些老龄患者来说是有难度的。细针定位活检利用乳房X线引导细针进入可疑病灶内部，这个过程典型的是需要麻醉的（然后对这个区域实施外科切除）。如果空心针穿刺活检发现不典型增生，那么切除活检是必需的，因为我们穿刺可疑组织所获得的非典型增生只占整个病变的很少一部分，这部分病变也可能包括原位癌或浸润性癌被切掉的时候。当穿刺活检作为恶性肿瘤的诊断或手术活检定性作为常规，那么术前评估包括一整套完整的、全面的体格检查，血常规，生化检查和胸部X线。乳腺的MRI检查对于老年女性也是有帮助的，但是不推荐做常规筛查。这些研究对于发现目前并存的其他疾病比发现转移普遍更有帮助。在患者的症状暗示有转移时行骨骼的CT、MRI检查是应该做的，但不应该给无症状的病人做这些检查。所有需要评价同侧和对侧乳腺、同时病灶又不可触及的患者适用于双侧乳房X线检查。

重要的是要记住，有20%的乳腺癌病人通过乳房X线检查而被认为是正常的。绝经后妇女可触及的病变通常需要活检；乳房X线检查对于不可触及的病灶是有重要价值的检测。

2. 分期　美国癌症联合委员会（AJCC）指南设定了乳腺癌分期的标准。该系统根据原发肿瘤大小、淋巴结浸润程度以及有无远处转移对恶性肿瘤的边缘进行了界定。表95-2呈现了AJCC乳腺癌分期标准。肿瘤大小（浸润部分的直径）和淋巴结浸润程度（切除腋窝淋巴结的数目以及阳性数目）取决于病理检查并且包含在病例报告中。不到5%的乳腺癌弥漫性的浸润不能够精确地测量。淋巴结的评估取决于前哨淋巴结的活检或腋窝解剖标本。前哨淋巴结定位和取样是首选，因为它可以识别和评估一到四个最可能包含癌细胞的淋巴结。在一个腋窝解剖标本中，必须切除六个淋巴结才能精确地反映预后。

从病理报告中获得的其他关键性的预后信息包括如下：组织学类型和肿瘤分级、脉管是否浸润、皮肤是否受累以及原位癌和浸润性癌在原发病灶的百分比。石蜡固定标本分析其他预后指标。用免疫组化去分析肿瘤细胞的ER、PR、HER-2状态。免疫组织化学HER-2的中间结果就必须应用荧光原位杂交方法。其他指标如表皮生长因子和增殖指数生长指数并没有作为常规。无症状病人经过一系列常规的术前评估，包括病史与物理检查、乳腺钼靶、胸部X线、血液生化等检查，在进行明确的外科手术之后，不需要进一步进行分期。肿瘤标志物如癌胚抗原、CA27.29、CA-153仍然是有争议的，并不推荐作为常规使用。

**表95-2　乳腺癌AJCC标准分期（2002年，第六版）**

| TNM系统分期 | 描　述 |
|---|---|
| 原发肿瘤T分期 | |
| Tx | 原发肿瘤无法评估 |
| T0 | 未找到原发肿瘤的证据 |
| Tis | 原位癌；小叶原位癌，导管原位癌或乳头Paget病，乳房内未扪及肿块 |
| T1 | 肿瘤最大径≤2cm |
| T1a | 肿瘤最大径≤0.5cm |

（续　表）

| TNM 系统分期 | 描　　述 | | |
|---|---|---|---|
| T1b | 肿瘤最大径>0.5cm，但≤1cm | | |
| T1c | 肿瘤最大径>1cm，但≤2cm | | |
| T2 | 肿瘤最大径>2cm，但≤5cm | | |
| T3 | 肿瘤最大径>5cm | | |
| T4 | 肿瘤任何大小，直接侵犯胸壁和皮肤（包括炎性乳腺癌） | | |
| 区域淋巴结(N)分期 | | | |
| NX | 区域淋巴结无法评估（如以前已切除） | | |
| N0 | 无区域淋巴结转移，未做附加检查的孤立肿瘤细胞（ITCs 定义为单个肿瘤细胞或小团肿瘤细胞小于 0.2mm，通常通过免疫组化或细胞学方法 HE 染色检测）。孤立肿瘤细胞通常不能表现恶性证据 | | |
| | pN0(i-)没有典型的组织病理学转移，并且免疫组化为阴性 | | |
| | pN0(i+)有典型的组织病理学转移，并且免疫组化为阳性，并且细胞簇直径小于 0.2mm | | |
| | pN0(mol-)组织学无区域淋巴结转移，分子检测(RT_PCR)阴性 | | |
| | pN0(mol+)组织学无区域淋巴结转移，分子检测(RT_PCR)阳性 | | |
| N1 | pN1mi　存在为转移灶，最大径>0.2mm，≤2.0mm | | |
| | pN1a：同侧 1～3 个腋淋巴结 | | |
| | pN1b：内乳前哨淋巴结镜下转移，临床不明显 | | |
| | pN1c：同侧 1～3 个腋淋巴结转移，同时内乳前哨淋巴结镜下转移，而临床不明显 | | |
| N2 | PN2 4～9 个腋淋巴结，或临床明显的内乳淋巴结转移而腋下淋巴结无转移 | | |
| | pN2a　4～9 个腋淋巴结，至少 1 个肿瘤灶>2.0mm | | |
| | pN2b　临床明显的内乳淋巴结，腋淋巴结无转移 | | |
| N3 | pN3 10 个或 10 个以上腋淋巴结转移，或锁骨下淋巴结转移，或腋淋巴结转移的情况下办临床明显的同侧内乳淋巴结转移；或 3 个以上腋淋巴结转移伴有临床阴性的镜下内乳淋巴结转移；或同侧锁骨上淋巴结转移 | | |
| | pN3a：10 个或 10 个以上腋淋巴结转移（至少 1 个肿瘤灶>2.0mm），或锁骨下淋巴结转移 | | |
| | pN3b：3 个以上腋淋巴结转移伴有临床阴性而前哨淋巴结活检镜下内乳淋巴结转移 | | |
| | pN3c：同侧锁骨上淋巴结转移 | | |
| 临床分期 | | | |
| 0 期 | Tis | N0 | M0 |
| Ⅰ期 | T1 | N0 | M0 |
| ⅡA 期 | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| ⅡB 期 | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| ⅢA 期 | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1-2 | M0 |
| ⅢB 期 | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| ⅢC 期 | 任何 T | N3 | M0 |
| Ⅳ期 | 任何 T | 任何 N | M1 |

## 三、乳腺癌的治疗

1. 原位癌 乳房造影筛查的广泛应用增加了导管原位癌的诊断。在乳腺钼靶普及之前，导管原位癌很稀有，病灶大，通常靠物理检查诊断，外科手术的治愈率大于95%。在屏蔽的人口中，大多数原位癌病变很小，无法测量，建议应用乳腺钼靶X线发现钙化灶。经过手术大部分病人可以治愈，但是对于保乳手术后进行放疗也是有效的。

腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结的活检发现不到1%的病人发生转移，并不作为常规推荐。对于病灶小于2.5cm切缘距正常组织大于1cm的病人仅进行手术，不行局部放疗也是可行的。

小叶原位癌大多发生于绝经前妇女，缺少临床和钼靶证据，25%～35%的病例发生在两侧，通常在乳腺活检中偶然发现，一般触摸不到。治疗方法包括随访观察和双侧全乳切除。众所周知的，20%～40%的小叶原位癌病人发展成为浸润性导管癌，并且双侧乳腺发生浸润性乳腺癌的风险相等。小叶原位癌是浸润性乳腺癌的高危因素，治疗方法必须取决于病人的意愿。大部分专家推荐对这些病人进行密切随访。

2. 早期局限性肿瘤的治疗(Ⅰ、Ⅱ期)

局部治疗：一个女性乳腺癌的诊断一旦成立，她会被建议进行手术、放疗和系统的化疗。关于局部治疗、保乳手术和广泛乳腺癌切除术包括改良根治术和根治性手术对比，无复发生存率和总生存率都是相同的。年老女性对改良根治术的承受度和年轻女性一样，但是当临床治疗允许的情况下也要提议行保乳手术。

①乳房的处理。保乳手术要做到肿块切缘阴性(肿块切除术)，评估腋窝淋巴结，术后行局部放疗。同侧腋窝淋巴结的评估对大部分内科、外科以及放疗科医生都提供了重要的预后资料。保乳手术需要放射科、外科、病理科以及放疗科医师共同协作，以便准确定位，更好地消除病灶，确保边缘阴性，并且在低复发危险的前提下有好的美容效果。乳腺癌术后放疗使乳腺局部复发从40%降到了10%以下，并且可以改善生存状况。大部分乳腺癌复发发生于或接近原手术部位。其他技术如乳腺近距离放疗(局部放疗)和全乳放疗效果是一样的，并且可以在几天内完成。两个临床试验已经证明局部肿块切除术加三苯氧胺治疗与局部肿块切除、三苯氧胺以及放疗有同样的短期效果，但是放疗比三苯氧胺更好地减少复发；对于有高危因素但预期寿命较长的年老健康的病人，放疗也是推荐的。

保乳手术的绝对禁忌证包括：在乳腺的同一象限有两个或两个以上肉眼可见病灶、弥漫可疑的或恶性征象的微小病灶、既往胸壁接受过放疗。保乳手术的相对禁忌证包括：肿块较大或肿块占乳房的比例较大(肿块>5cm)，影响美容效果；乳房较大，术后增大放疗难度并且影响美容效果；既往有结缔组织病史，有报道放疗会加重皮肤的纤维化。然而保乳手术仍然是很重要的，不要低估了对于病人维护乳房完整与感觉的价值，因为即使是假乳的出现也无法使之完美。目前更确定的是新辅助化疗和内分泌治疗(ER、PR阳性的女性)可以缩小病灶，使很多病人在不影响远处复发和生存的前提下行保乳手术，并且不需要手术前行化疗。

由于时间、手术困难以及后期放疗，保乳手术比乳房切除术费用要高。尽管如此，大部分女性无论老少还是喜欢保乳手术。保乳手术的选择对筛查检测早期病变提供了动力。接受保乳手术的女性比接受广泛切除手术的女性对自我形象和性征具有较高的评价。

②乳房重建术。对于接受乳房切除术的老年女性，乳房重建术代表着自我形象恢复的另一个选择。很多内科医生由于个人的偏见，不喜欢与老年病人讨论重建术。这种手术在老年病人身上可以安全进行，并且应该进行探讨，如果需要的话还要进行外科会诊。

③乳房切除术后的放疗。局部复发的可能性与原发肿瘤的大小和腋窝淋巴结浸润的数目成比例，因此，原发肿瘤大于5cm或有四个或以上淋巴结阳性的病人推荐术后辅助放疗；有淋巴结侵犯的乳腺癌病人仍需要行术后胸壁及淋巴结引流区域(内乳区、锁骨上、腋上区)的辅助放疗，可以使局部复发率降低70%并且改善乳腺癌的总生存率。由于术后辅助化疗使术后辅助放疗延迟4～6个月也是可行的，并不增加局部复发率。

④腋窝淋巴结评估：肿瘤大小和淋巴结状态

是复发危险的预后因素，因此在判断术后辅助治疗的收益比上起到关键的作用。5%～37%的肿瘤小于 1cm 的女性病人发现有淋巴结转移。物理检查对预测淋巴结转移益处不大，并且有 35%的假阴性和 25%的假阳性。由于手臂问题如肿胀（淋巴水肿）、疼痛、麻木、无力以及肩膀灵活性的受损，使腋窝淋巴结清扫变得困难，因此在原发肿瘤小于 1cm 的病人中它的预后价值小于给病人带来的不良反应。如果腋窝淋巴结的评估是必需的，对手臂并发症低危险的前哨淋巴结的定位和活检是一个选择。

对于老年女性，由于存在上肢并发症的风险，使得是否需要评估腋窝淋巴结状态的这种做法存在相当的争议。无论原发肿瘤的大小，如果医生和病人都不选择术后辅助化疗，那么腋窝淋巴结清扫的预后价值要小于它的危险性。对于病灶小于 2cm 或更小、临床淋巴结阴性、ER 阳性并且要接受 5 年内分泌治疗的老年女性患者，腋窝淋巴结评估是可以忽略的。

在没有临床证据表明腋窝淋巴结转移的病人中，前哨淋巴结活检和定位是评估淋巴结转移的标准方法，并且与手臂并发症的减少是相关的。这种程序可以鉴别和采样在淋巴池中接受回流的第一个淋巴结，也就是说假定去除最初转移的淋巴结。当前哨淋巴结是阳性时，在淋巴结清扫中发现另一个淋巴结阳性的概率大于 50%，因此进行Ⅰ级和Ⅱ级淋巴结清扫是有指征的。临床上腋窝有可触及淋巴结的病人要进行标准的淋巴结清扫。

*3. 系统的辅助治疗*　系统的辅助治疗包括术前、术中或术后对局限性的乳腺癌患者进行内分泌和（或）化学药物治疗，目的是降低复发风险和提高生存率。这种治疗的目标是消灭隐秘的、临床中检测不到的转移灶。图 95-3 说明根据年龄和分期的 8 年乳腺癌生存率，表 95-3 描述的按照目前乳腺癌分期标准 10～15 年总生存率。辅助治疗是基于风险：收益率精心选择的。转移疾病预期风险的降低是权衡了辅助治疗的不良反应的风险。评估无复发的改进的方法和辅助治疗后的总生存率是以早期乳腺癌试验协作组（EBCTCG）为条件的（表 95-4）。这个组织提供共同的 194 例随机试验研究 meta 分析辅助化疗和 5 年的内分泌治存，并且数据更新到 2005 年，因此它有能力说明 15 年的效果。这些数据清楚地说明辅助化疗和内分泌治疗的好处，明显地降低了早期女性乳腺癌的复发风险和死亡率。表 95-5 简要说明辅助治疗对绝经后患者的效果。表 95-5 描述不同年龄组辅助治疗的获益情况。

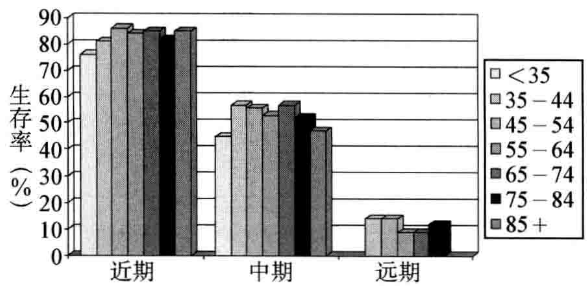



**图 95-3　乳腺癌生存率与年龄和分期关系**

**表 95-3　在目前 TNM 分期中 10 年和 15 年的总生存率**

| | 10 年生存率（%） | 15 年生存率（%） |
|---|---|---|
| Ⅱ | 76 | 62 |
| Ⅱa | 81 | 72 |
| Ⅱb | 70 | 52 |
| Ⅲ | 50 | 40 |
| Ⅲa | 59 | 49 |
| Ⅲb | 36 | 18 |
| Ⅲc | 36 | 28 |

在绝经后女性中，大部分主要使用内分泌辅助治疗的试验对比他莫昔芬治疗和没有接受他莫酚治疗或接受化疗和他莫昔芬治疗。在大于 70 岁年龄组中，在接受他莫昔芬治疗大约 5 年后，每年复发率（51%）和死亡率（37%）显著降低，对照组则没有。ER 或 PR 阳性的患者可从他莫昔芬治疗中极大地获益。另外，他莫昔芬极大降低每年对侧乳腺癌变的概率接近 40%。一些研究已经得到肯定，他莫昔芬减少心血管疾病的发生率，降低胆固醇和低密度脂蛋白水平，同时增加绝经后妇女的脊柱骨骨密度，但同时它也会增加血栓形成和子宫内膜癌的风险。

基于这些信息，大部分雌激素和（或）孕激素受体阴性和阳性的女性早期乳腺癌患者 5 年的辅助内分泌治疗是被推荐的。

表 95-4 辅助系统治疗使 50－69 岁妇女风险降低

| | 年度事件发生率%(SE) | |
|---|---|---|
| | 复发率 | 乳腺癌死亡率 |
| 化疗组 | | |
| 以 CMF 为基础 | 0.81(0.03) | 0.90(0.03) |
| 以蒽环类为基础 | 0.79(0.04) | 0.83(0.05) |
| 其他综合化疗 | 0.89(0.06) | 0.93(0.07) |
| 用或不用他莫昔芬 | | |
| 化疗＋他莫昔芬 vs 单独使用他莫昔芬 | 0.84(0.03) | 0.90(0.03) |
| 化疗后使用他莫昔芬 vs 单独使用他莫昔芬 | 0.77(0.08) | 0.80(0.10) |
| 单纯化疗 vs 对照组 | 0.78(0.04) | 0.87(0.04) |
| 雌激素受体情况和他莫昔芬 | | |
| 单纯综合化疗 vs 对照组 | 0.67(0.07) | |
| 雌激素受体阴性 | 0.84(0.06) | |
| 雌激素受体阳性 | 0.81(0.06) | 0.74(0.08) |
| | | 0.95(0.08) |
| 不清楚雌激素受体情况 | 0.75(0.06) | 0.88(0.06) |
| 综合化疗＋他莫昔芬 vs 单独使用他莫昔芬 | 0.85(0.04) | |
| 雌激素受体阴性 | 0.86(0.07) | 0.86(0.07) |
| 雌激素受体阳性 | | 0.89(0.04) |
| 不清楚雌激素受体情况 | | 0.88(0.08) |
| 淋巴结情况 | | |
| 淋巴结阴性 | 0.77(0.05) | 0.77(0.06) |
| 淋巴结阳性 | 0.83(0.03) | 0.90(0.03) |
| 随访时间 | | |
| 0～1 年 | 0.64(0.03) | 0.82(0.06) |
| 2～4 年 | 0.92(0.04) | 0.87(0.04) |
| 5～9 年 | 0.99(0.05) | 0.91(0.05) |
| ≥10 年 | 0.84(0.10) | 0.90(0.08) |

较新的资料(不包括 EBCTCG meta 分析)说明芳香化酶抑制药(Ais)(阿那曲唑、来曲唑和依美西坦)是一种抑制与雌激素产生有关的酶,作为他莫昔芬后的供选方案辅助治疗绝经后雌激素受体阳性的乳腺癌患者,效果更好同时有较少的不良反应。芳香化酶抑制药的应用不会增加血栓形成和子宫内膜癌的发生风险,作用的研究表明,芳香化酶抑制药比他莫昔芬有更少的不良反应。基于临床研究的结果,Ais 是可接受的,在大部分病例中,其更合适替代他莫昔芬的辅助治疗方案,除非有其他的原因必须使用他莫昔芬,比如患者患有骨质疏松症。Ais 的不良反应包括绝经期症状、肌肉疼痛和加重骨质疏松。在有骨质减少或骨质疏松的妇女中,在 Ais 治疗期间应该认真检查骨密度。这有 3 种使用 Ais 治疗的方案:2～3 年的他莫昔芬治疗后完整的 5 年芳香化酶抑制药辅助治疗;5 年的芳香化酶抑制药辅助治疗;5 年的他莫昔芬治疗后跟随芳香化酶抑制药辅助治疗 2～5 年。最佳的芳香化酶抑制药辅助治疗的持续时间还没确定,并且可能大于 5 年。

对于联合化疗 50－70 岁淋巴结阳性或阴性的女性患者来说,每年恶化或死亡的情况都有了一定程度地减少;不幸的是,没有足够的数据可以表明它与 70 岁以上年龄患者组化疗有统计学意义。然而,通常对于绝经后妇女,他莫昔芬和化疗联合治疗在延长无复发和整体生存方面优于他莫昔芬单独治疗。在提高整体生存状况和延长无复发方面,含蒽环类的化合物化疗优于非蒽环疗程。目前争议围绕着根据乳癌细胞类型辅助化疗的选择和有关辅助化疗的最佳时期和强度。

表 95-5 不同年龄系统治疗复发率和病死率

| | 年事件发生率* % (SE) | |
|---|---|---|
| | 复发率 | 乳腺癌特殊死亡 |
| 单一因素 | | |
| Age <40 | 0.72 (0.15) | 0.86 (0.16) |
| Age 40－49 | 0.82 (0.09) | 0.91 (0.09) |
| Age 50－59 | 0.87 (0.08) | 0.94 (0.08) |
| Age 60－69 | 0.94 (0.09) | 1.06 (0.10) |
| Age ≥ 70 | 0.75 (0.20) | NS |
| 多种化疗 | | |
| Age <40 | 0.60 (0.06) | 0.71 (0.07) |
| Age 40－49 | 0.64 (0.04) | 0.70 (0.05) |
| Age 50－59 | 0.77 (0.03) | 0.85 (0.04) |
| Age 60－69 | 0.87 (0.03) | 0.91 (0.04) |
| Age ≥ 70 | 0.88 (0.11) | 0.87 (0.12) |
| 他莫昔芬服用大约 5 年 vs. 非 ER-正性(或未知) | | |
| Age <40 | 0.56 (0.10) | 0.61 (0.12) |
| Age 40－49 | 0.71 (0.07) | 0.76 (0.09) |
| Age 50－59 | 0.66 (0.05) | 0.76 (0.07) |
| Age 60－69 | 0.55 (0.05) | 0.65 (0.06) |
| Age ≥ 70 | 0.49 (0.12) | 0.63 (0.15) |

CMF = cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; NS = not specified and not significant.

* Annual Event Ratio for treatment versus control.

关于辅助化疗的最佳时间，3～6 个月的短期治疗与长期治疗有一样的作用。对于辅助化疗的最佳剂量强度(在特殊时期剂量的使用)，疗程强度越大效果越明显，甚至对于年长患者也一样。辅助化疗疗程对于 50－70 岁女性患者有生存优势，同样对于 70 岁以上健康女性有一定耐受。即使大剂量疗程，也必须干细胞拯救，还没证明优于当前联合化疗，如果更大强度疗程，比如 8 与 4 个周期和每 2 周或 3 周，在高危险因素复发方面有明显益处。当前标准的联合化疗如：环磷酰胺，甲氨蝶呤和 5 氟尿嘧啶(CMF)；多柔比星(阿霉素)和环磷酰胺(AC)；环磷酰胺，多柔比星和 5 氟尿嘧啶(CAF)；环磷酰胺，表柔比星和 5 氟尿嘧啶(CEF)；环磷酰胺，表柔比星和 5-氟尿嘧啶，多烯紫杉醇(CEF-T)；多西紫杉醇，多柔比星和 5 氟尿嘧啶(TAC)；多西紫杉醇和环磷酰胺(TC)；与AC 加紫杉烷(紫杉醇和多西紫杉醇)(AC-T)。然而，据分析，和他莫昔芬不同，化疗较少增加对侧乳癌的风险。

关于肿瘤的类型，分子分类已经有三种乳腺癌组织分子分型，即激素受体阳性、HER2 阳性和激素受体/HER2 阴性(三阴)，未来研究可能更专业的分型和对辅助治疗更精细的界定。对于激素受体阳性的乳癌女性患者来说，辅助治疗的好处来源于激素类物质。化疗的其他好处还是有疑问的。确定风险的技术基于肿瘤分子概况，尤其是那些淋巴阴性的——更多的用于帮助确定哪个患者存在足够高的风险而证明化疗外的辅助治疗。还有赫赛汀，一种抗 HER2 基因产品的人造多克隆抗体，对于 HER2 阳性的肿瘤，根据三年的连续随机实验，运用辅助化疗减少了 50%的再复发风险和 30%的死亡危险。建议在治疗中，至少每 3 个月用超声心动图或 MUGA 检查心脏，以评估心脏射血分数，因为癌症可能会导致心脏功能可逆衰退，由于无症状的射血分数降低(15%)、充血性心衰增高或者其他心脏事件(5%)，高达 1/5 的女性将不能完成全年治疗。对于激素受体和 HER2 受体阴性的肿瘤患者，更高强度的化疗通常是有作用的。对多数肿瘤学专家来说，数据的缺乏导致了辅助化疗的作用在老年患者中仍不清楚。对于老年女性需要设计更细致的化疗实验，应该包括类似现行有效的其他剂量强度的混合药物。一个这样的实验，标准化疗和口服化疗药物[希罗达(Cancer and Leukemia Group B trial 49907；www.calgb.org)]累计完成并显示经过标准化疗后明显改善无病生存期和总生存期。

4．早期女性乳腺癌的随访 有足够的证据表明，诊断或药物治疗后的紧密随访并不促进整体存活率，但是对早期的皮肤或淋巴结复发的检测有助于有效缓解病情。乳房 X 线摄影是个例外，每年应该检测新的原发病灶，因为乳腺癌病史是再发乳腺癌的风险因素，随访为患者提供一个机会来表达他们的担忧，并使得医生能够安慰患者。广泛的实验室和影像学检查已使肿瘤的转移检测成为可能，但实验表明，一个简短、重点突出的病史和有限的身体检查(皮肤、胸部、乳房、腹部的检查)能够检测出超过 75%的转移。由于对医疗费用的日益关注，很多组织正在制定随访的准则。

表 95-6 中列出了美国临床肿瘤协会的指导方针。除了乳房 X 线照片和肿瘤及妇科医生的随访外，病人还应接受乳腺癌复发症状的教育，以使这些症状能够得到及时的反馈和评估。

表 95-6　经过诊断和初始治疗后的早期乳腺癌患者的随访内容

| | 检查频率 | | |
|---|---|---|---|
| | 1～3 年 | 3～5 年 | 5＋年 |
| 病史和物理检查 | 3～6 个月/次 | 6～12 个月/次 | 每年 |
| 乳腺自查 | 每月 | 每月 | 每月 |
| 乳房 X 线* | 每年 | 每年 | 每年 |
| 妇科检查† | 每年 | 每年 | 每年 |
| 其他‡ | 必要时 | 必要时 | 必要时 |

5. 转移性疾病的治疗　转移性乳腺癌患者目前是无法治愈的，并且复发后有 2～7 年的中位生存率，这取决于是什么系列的转移。不过，病人可能从明智的治疗选择中获得相当的缓解。骨、软组织(皮肤、淋巴结)、胸膜和肺是乳腺癌复发最常见的部位。有脑、皮肤、淋巴结、骨病变症状的妇女，应考虑姑息性放射治疗，这能减轻广大患者的症状。

弥漫转移患者应考虑姑息系统性治疗。表 95-7 描述了内分泌和细胞毒性药物主要用于治疗乳腺癌及其药物不良反应。内分泌治疗、通常伴有最小的毒性，同时与化疗相关的毒性很大，并经常有较小比例的患者可能有生命危险。如果转移不是快速恶化或并不危及生命，则所有患乳腺癌的妇女都应该有一个内分泌治疗，不论肿瘤中雌、孕激素的高低。即使在受体阴性的患者，在 10%～20% 的内分泌治疗中会有完全和部分缓解。对内分泌治疗耐药者应考虑化疗，这样的策略已被证明是安全的，并且最有可能在最长时期内维持最高质量的生活。

表 95-7　内分泌药物和细胞毒性药物在乳腺癌治疗中的作用

| 分　类 | 普通的和主要的细胞毒性药物 |
|---|---|
| 内分泌治疗 | 潮热，恶心，血栓形成，子宫内膜增生/癌 |
| 选择性雌激素受体调节药(SERMs) | |
| 他莫昔芬 | |
| 托瑞咪芬 | |
| 芳香化酶抑制药 | 恶心 |
| 阿那曲唑 | |
| 来曲唑 | |
| 依美西坦 | |
| 纯抗雌激素 | |
| 氟维司群 | 潮热、不适 |
| 黄体激素 | |
| 甲地孕酮 | |
| 雌激素 | |
| 己烯雌酚 | 体重增加 |
| 雄激素 | 恶心和呕吐(N＋V)，浮肿，水肿， |
| Fluoxymestrone | N＋V，水肿，男性化 |
| 细胞毒素剂 | |
| 烷化剂 | |
| 美法仑 | 骨髓抑制 |
| 苯丁酸氮芥 | M |
| 环磷酰胺 | M，N＋V　膀胱炎 |
| 卡铂 | M，N＋V(缓和的) |

（续 表）

| 分 类 | 普通的和主要的细胞毒性药物 |
|---|---|
| 抗肿瘤抗生素 | |
| 多柔比星，表柔比星，多柔比星脂质体 | M，N+V，黏膜炎，脱发，心肌病，起疱 |
| 米托蒽醌 | M，N+V，黏膜炎，脱发，心肌病 |
| 丝裂霉素 | M，N+V，黏膜炎，脱发，起疱 |
| 抗代谢物 | |
| 甲氨蝶呤 | M(不常见)，肾毒性，黏膜炎 |
| 氟尿嘧啶 | M，(不常见)，N+V(不常见)，疹(罕见) |
| 卡培他滨 | 腹泻，“手-脚”综合征 |
| 吉西他滨 | M，N+V(缓和的) |
| 紫杉烷类 | |
| 紫杉醇 | M，超敏反应，神经病变，黏膜炎，关节痛 |
| 多西他赛 | 脱发，黏膜炎(罕见) |
| 纳米微粒白蛋白方向紫杉醇 | M，HR(罕见)，M，液体潴留，疹，脱发 |
| Ixabepilone | M，液体潴留，关节痛，脱发 |
| 长春花属 | |
| 长春新碱 | 周围神经病变，脱发，发疱 |
| 长春碱 | M，神经病变，发疱 |
| 长春瑞滨 | 神经病变，发疱 |
| 免疫治疗 | |
| ERBb2 酪氨酸激酶抑制药 | 心肌病，输液反应 |
| 曲妥单抗 | |
| (EGFR)和 ErbB-2(Her2/neu)双层酪氨酸激酶抑制药 | 腹泻，疹，降低左心室功能 |
| Lapatinib | |
| 血管生成抑制 | 伤口延迟愈合或不愈合，血栓形成，高血压 |
| 贝伐单抗 | 脑白质病，肾病综合征，M，N+V，充血性心力衰竭 |

在对转移性乳腺癌的治疗中，开始选用哪种激素类制剂依赖于何种药物被用于辅助治疗，并且病人仍在使用该药物。如果在开始辅助内分泌治疗后不久出现复发，则尝试更多药物是合理的，以非交叉抵抗荷尔蒙剂。如果改变为第二荷尔蒙剂后肿瘤很快进展，则一般认为激素治疗耐药，应用化疗。如果开始辅助内分泌治疗6个月或更长时间后发生复发，一般要尝试另一种荷尔蒙剂。以往最常见的做法是伴有他莫昔芬，约30%的回应率被认为出现在未选定的病人。作为转移性疾病的一线治疗，AI(即阻断绝经后妇女雌激素合成的药物)和他莫昔芬一样有效或更加有效。内分泌治疗反应一般持续平均1年，但在少数患者，反应可能持续很多年。伴有受体阳性肿瘤的患者，从初步诊断到复发时间间隔大于2年，软组织或骨转移，或对内分泌治疗的早期反应最有可能回应。对于已经有药物回应的病人或有延期的病人，肿瘤并没有增长(疾病稳定)，其他荷尔蒙制剂应连续使用，直到转移对内分泌治疗明确耐药。对一种内分泌治疗有反应的患者可能对另外一种在渐进期也有反应，对有最小的症状性转移的患者的持续性内分泌治疗是一个非常好的治疗策略。除了他莫昔芬和芳香化酶抑制药、单纯抗雌激素、孕激素和雌激素可能是有效的；此外，曾有回应或长期稳定后有肿瘤进展的患者在其他方法治疗后可能会对相同的药物有反应。

一旦乳腺癌被认为对激素治疗耐药，则化疗是治疗的首选。一般健康状况良好的有转移的老年病人，对化疗显示的回应和毒性反应与年轻患者相似。

大多数抗癌药物是通过肝代谢的，只有一小部分依赖于肾的排泄(甲氨蝶呤、卡铂和顺铂)；主要的肝功能障碍可能是显著改变药物代谢的需要。化疗相关的骨髓抑制在老年患者更加常见，

这是骨髓储备随年龄增长而减少的结果，他们出现恶心和呕吐的频率比年轻病人要低。

对化疗的心态调整老年患者比年轻患者要好一些。完全的和部分的单药化疗的有效作用在20%～30%，然而，联合化疗的作用在50%～70%。单药序贯化疗的应用能获得最大的生命质量，它像多药联合化疗一样有效，使肿瘤保持不再生长，是一种有较小不良反应的策略。反应通常会持续6～12个月；后续"补救"疗法的应答率一般较低并且仅仅持续几个月。

生物学上设计的单克隆抗体——抗癌抗生素的效果证明对治疗肿瘤是有效的。对于乳腺癌，化疗联合应用曲妥单抗(赫赛汀)已经被证明是有效的，它是人化的单克隆抗体抑制erbB-2酪氨酸激酶；另外，表皮生长因子受体(EGFR)和ErbB-2是双重的酪氨酸激酶抑制药；和贝伐单抗(阿瓦斯汀)，血管生成抑制药，抗VEGF抗体。曲妥单抗被批准应用于HER-2基因过表达女性转移性乳腺癌患者。单药应用时，它有好的耐受性，并且有效反应率接近25%。曲妥单抗联合化疗与单纯联合化疗对比被证明更有效。拉帕替尼被批准超前应用于联合卡培他滨治疗HER-2过表达和转移性乳腺癌(先前经蒽环类，紫杉类和曲妥单抗治疗)。贝伐单抗被批准应用一线联合紫杉醇治疗乳腺癌。对比较年轻的患者来说，老年患者应用贝伐单抗有较高的血栓形成和出血事件发生的风险。

## 四、特殊的考虑

1. *内分泌治疗作为初始治疗*　对于很多年龄大的患者来说，较大的但局限的病灶(T3和T4)和那些有显著的合并症和弱点的病灶，起始治疗用内分泌治疗是合适的，有40%～70%的病人肿瘤收缩减小。尽管在病人病变较小时外科治疗好像显得更有效(潜在治愈)，但一些随机的试验从治疗开始比较外科治疗和内分泌治疗暗示远期生存率没有改变，再从开始时使用内分泌治疗，当病人病变发生进展时保留外科处置的方法。当内分泌治疗失败时放疗也被用作"补救"治疗，但大的肿块，特别是那些大于3cm和广泛累及皮肤的，经常只有部分反应。病人内分泌治疗是因为并发症无法行外科治疗，放疗时应该考虑肿瘤收缩是最大，尽量延长控制肿瘤的时间。笔者的观点是，在大多数情况下，应该像提供给年轻患者治疗的那样，给老年女性局限的乳腺癌提供同样的起始治疗措施。起始给予内分泌治疗的大多数患者肿瘤不能完全消退，随着时间的变化，可能会需要手术或其他治疗方法来控制原发肿瘤。

2. *男性乳腺癌*　男性乳腺癌非常少见，在所有乳腺癌中发病率不到1%。男性和女性乳腺癌的自然史是相似的，但男性发病年龄通常靠后一个阶段，可能与诊断的延误有关。几乎所有的病例都是散发的，除了XXY综合征的患者(性染色体为XXY)，这些男性乳腺癌的发病率为3%～6%。或者是携带BRCA-2基因的，这些人发生乳腺癌的概率为5%～10%。家族史存在于所有男性乳腺癌患者。乳房切除加淋巴结清扫术是男性乳腺癌治疗的标准，但是肿瘤较小的患者可以行保乳手术加术后放疗。组织学上大部分为浸润性导管癌，并且雌激素受体的阳性率为70%～80%。因为男性乳腺癌很少，所以全身辅助治疗的资料很少，而且进行大规模的随机化临床试验也是不可能的。如果分期和受体状态一样，则大部分肿瘤医生采用跟女性一样的治疗方法。无对照实验表明这种治疗方法在男性和女性患者中效果是一样的。

## 五、结　论

乳腺癌是一个重要的老年病。在这个年龄组，不管是医生还是病人教育筛查，早期诊断和治疗都是必要的。现有的数据表明，老年女性乳腺癌的最佳治疗效果和年轻女性是相似的。虽然老年患者更频繁地遇到重大疾病，并且使乳腺癌的治疗复杂化，但大部分病人都可以维持最先进的疗法。中老年女性乳腺癌治疗中的障碍是这个年龄组所有疾病的治疗中很普遍的，包括获得保健、交通、充足的家庭和社会支持，医生倾向以及治疗费用。要克服这些障碍，需要卫生保健政策的变化以及有关老年人口癌症的研究。

## 参考文献


[1] Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365(9472): 1687-1717.

[2] Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst. 2001; 93(13): 979-989.

[3] Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? J Clin Oncol. 2000; 18(8): 1709-1717.

[4] Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer [Review]. J Natl Cancer Inst. 1999; 91(21): 1829-1846.

[5] Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, and WIlkins; 2004.

[6] Havlik RJ, Yancik R, Long S, et al. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. Cancer. 1994; 74: 2101-2106.

[7] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American society of clinical oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol. 2006; 24(31): 5091-5097.

[8] Kimmick G, Kornblith A, Mandelblatt J, et al. A randomized controlled trial of an educational program to improve accrual of older persons to cancer treatment protocols: CALGB 360001. J Clin Oncol. 2005; 23(10): 2201-2207.

[9] Lichtman SM, Skirvin JA. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. Oncology (Williston Park). 2000; 14(12): 1743-1755; discussion 1755, passim.

[10] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23(30): 7703-7720.

[11] Mandelblatt JS, Wheat ME, Monane M, et al. Breast cancer screening for elderly women with and without comorbid conditions. A decision analysis model. Ann Intern Med. 1992; 116: 722-730.

[12] Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA. 2005; 293(9): 1073-1081.

[13] Singletary SE, AllredC, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. 2002; 20(17): 3628-3636.

[14] Smith TJ. The American society of clinical oncology recommended breast cancer surveillance guidelines can be done in a routine office visit. J Clin Oncol. 2005; 23(27): 6807.

[15] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006; 295(23): 2727-2741.

[16] Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, et al. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. Ann Intern Med. 1996; 124: 577-584.

[17] Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. J Clin Oncol. 2003; 21(17): 3244-3248.

[18] Yancik R, Wesley MN, Varicchio CG, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. JAMA. 2001; 285(7): 885-892.

# 第 96 章　前列腺癌

原著　Kenneth J. Pienta
译者　马　宏　刘　明　王建业



## 一、流行病学和危险因素

前列腺癌是美国男性最常见的非皮肤性恶性肿瘤，其病死率位于男性癌的第二位。2008 年大约 187 000 例患者被诊断出前列腺癌，预计有 29 000 例患者死于该病。

高龄、非洲裔美国人、前列腺癌家族史是目前可以肯定的前列腺癌危险因素。前列腺癌是老年人常见病，随着年龄的增长发病风险呈指数增加，中位发病年龄为 68 岁。80%确诊前列腺癌和 90%死于前列腺癌的患者发生在 65 岁以上。非洲裔美国人前列腺癌发病率高于其他人种。非洲裔美国人较高加索人前列腺癌患病率及死亡率更高。据估测，高加索人和非洲裔美国人在其一生中前列腺癌的发病率分别为 17.6%和 20.6%，死亡率分别为 2.8%和 4.7%。研究显示，早期发生的前列腺癌是常染色体遗传的，预计有 10%的前列腺癌为遗传性疾病。一个大型来自于同卵双生个体的研究提示，遗传因素可能占前列腺癌发生风险的 42%。尽管目前没有明确的证据，但对于大多数男性而言，患前列腺癌的风险是遗传和环境因素共同的复杂的相互作用所引起。

此外，如饮食、肥胖、激素、炎症、性传播疾病和职业暴露都被认为是前列腺癌的危险因素，但这些方面仍有待证实。饮食中的脂肪可能是前列腺癌的一个危险因素。多因素病例对照队列研究证实，进展性前列腺癌特别是晚期前列腺癌的发生与膳食中总脂肪含量、饱和脂肪、α-亚麻脂肪酸、熟的红肉相关。两个大型前瞻性研究和一个病例对照研究显示，鱼类的摄入对前列腺癌可能有预防作用，这可能是由于海产品中含有 Ω3 脂肪酸，它是花生四烯酸的拮抗剂，可以抑制促炎症因子的产生。研究表明，前列腺癌的全球发病率与饮食结构可能有一定关系；美国和北欧前列腺癌发病率高，而亚洲和非洲发病率相对较低。当亚裔人移民到西方国家，由低脂肪饮食改为高脂饮食，他们患前列腺癌的风险增加。但是，这些从低脂肪饮食地区来的移民也食用绿茶和豆类制品，这些食品含有可以作为抗氧化剂和化学保护剂的大豆异黄酮和雌激素，这使得上述研究变得更加复杂。此外，一些流行病学研究显示，大豆的摄入与前列腺癌风险负相关。

大多数研究没有证实肥胖与前列腺癌发病率存在相关性，但有很多证据显示肥胖与浸润性前列腺癌发病风险、初始治疗后肿瘤的复发风险以及患者死于前列腺癌的风险有相关性。一些研究数据显示，肥胖增加高级别前列腺癌的风险，但可以降低低级别前列腺癌的风险。当体重指数≥30 时，低级别（Gleason 评分＜7 分）前列腺癌发病率降低 18%，Gleason 评分为 7 分的前列腺癌的发病率增加 29%，高级别（Gleason 评分＞7 分）的发病率则增加了 78%。数据还显示，肥胖可能分别影响浸润性和非浸润性前列腺癌的进展，并可能在隐匿性前列腺癌进展为有临床表现的前列腺癌的过程中发挥作用。虽然肥胖在增加前列腺癌发病风险中的作用尚未清楚，但这种风险可能与某些危险因素如膳食脂肪和肉类摄入、激素代谢、胰岛素代谢等有关。从流行病学来看，肥胖人群的分布与前列腺癌有一定的相关性，这也就解释了前列腺癌在西方人群中高发的原因。

虽然大量摄入水果和蔬菜的饮食习惯可以降低许多肿瘤的发病风险，但在前列腺癌风险防范

中这种作用仍未可知。许多研究证实，番茄和番茄制品的摄入与前列腺癌风险呈负相关，这可能是由于番茄红素的作用，它是人体最常见的类胡萝卜素，一种最强有力的作为抗氧化剂的类胡萝卜素。一个对于卫生系统人员进行的大型随访研究数据支持频繁摄入番茄制品可以降低前列腺癌风险。另外一个对 21 个病例对照分析或队列研究的荟萃分析显示，大量摄入番茄可以降低发病风险 10%～20%，这一结果是有统计学意义的。另外，大多数研究还提示，进食熟的番茄较生吃有更好的效果。

虽然从直观上认为睾酮水平会对前列腺癌发病率产生影响，但没有证据证实二者的相关性。双氢睾酮(睾酮通过 5α 还原酶转化的具有激素活性的代谢产物)在一些研究中证实可以增高发病风险。一个前瞻性的有 1156 观察者的研究显示，17 种不同的激素与前列腺癌发病并无相关性，只有葡萄糖苷酸雄烷二醇可能与之相关。需要指出的是二者没有剂量相关性，因此这一研究可能提示血清激素水平与前列腺癌没有关系。

一些证据显示慢性炎症可能增加前列腺癌发病风险。一项针对 11 个关于前列腺炎和前列腺癌关系的荟萃分析提示，二者总体相对风险为 1.6；而另外一个阿司匹林和前列腺癌关系的荟萃分析显示，常规使用阿司匹林可以降低 15%的前列腺癌发病风险。另外，基于人群的研究还显示性传播疾病包括梅毒、反复发作的淋病、人乳头状瘤病毒、艾滋病病毒可以增加前列腺癌风险。一个关于前列腺癌和性模式的针对 17 个研究的荟萃分析显示，性交次数的增加与前列腺癌发病风险提高相关，这可能是由于其增加了性传播疾病的可能性引起的。没有明确的证据显示前列腺增生与前列腺癌之间存在相关性。

## 二、预　防

化学预防是一个不断探索的领域，因为前列腺癌进展缓慢，高发于老年，从许多方面来讲，前列腺癌是适合预防性化疗的，但是一旦转移，则结局预后极差，并且难于处理。

1. *非那雄胺*　非那雄胺是一种阻滞 5α 还原酶作用的药物，该酶可以使睾酮转化为双氢睾酮。前列腺癌预防研究(PCPT)在 1994 年 1 月到 1997 年 5 月期间共入组 18 000 名男性，以研究非那雄胺在一定时期内降低前列腺癌发病中的作用。这项研究基于两点：前列腺癌的发生需要雄激素作用；先天性 5α 还原酶缺乏者不会发生前列腺增生或前列腺癌。这项随机双盲安慰剂对照研究因发现非那雄胺可以明确降低前列腺癌风险而提前结束。经过 7 年的随访，非那雄胺组诊断前列腺癌的患者占该组的 18.4%，安慰剂组为 24.4%，绝对值下降了 6%，相对下降了 24.8%。通过年龄、家族史、人种、PSA 对入组人群进行分组，各危险组别中均可见非那雄胺相关的前列腺癌风险下降。此外，研究还提示，应用非那雄胺可能加重性功能的异常，但也会减轻患者下尿路症状。

但是，试验结果还显示，非那雄胺组中高级别前列腺癌比例明显升高：非那雄胺组中 Gleason 评分 8～10 分的前列腺癌占 6.4%，而对照组仅有 5.1%。这提示非那雄胺相关的高级别前列腺癌的发生的比例绝对值增加达 1.3%，这是有统计学意义的。考虑到高级别前列腺癌经过标准的治疗后预后更差，因此，非那雄胺预防前列腺癌的作用仍是存在争议的。许多专家质疑前列腺癌预防研究中非那雄胺增加高级别前列腺癌风险的结论是否属实，因为如果非那雄胺可诱导高级别肿瘤，那么非那雄胺组前列腺癌患病比例应该更高，特别是当该试验还在继续而且服用非那雄胺的患者仍在增多的时候。然而情况并非如此。此外，该研究对患者行 B 超评估显示，治疗组前列腺体积下降 24.1%(平均体积 25.5cm$^3$ 对比 33.6cm$^3$)。有证据显示，随着前列腺体积的增加，高级别前列腺癌漏诊率的风险性增加；体积较小的前列腺会有更多比例的腺体被活检，从而使检出前列腺癌的概率增加。因此，一些专家认为，非那雄胺组高级别前列腺癌可以用增加穿刺阳性率而不是药物不良反应来解释。最后，还有新的证据提示，非那雄胺可以通过减少前列腺增生对 PSA 的影响从而提高 PSA 对前列腺癌的敏感性。

关于 5α 还原酶抑制药对前列腺癌预防作用的研究中比较有代表性的是度他雄胺对前列腺癌事件减少的研究(REDUCE)。这是一项随机双盲安慰剂对照研究，受试者来自欧洲和美国，他们被随机分到一种新的 5α 还原酶抑制药度他雄胺

组和安慰剂组。由于这些研究结果尚未完全公布，因此泌尿领域大多数专家还没有广泛应用非那雄胺作为前列腺癌预防用药。尽管如此，它仍然是前列腺增生很有效的药物。

2. 维生素E和硒　近年来，氧化应激在前列腺癌进展中的作用被进行研究。活性氧簇引起的损害不仅限于DNA，同样可以作用于脂质和蛋白质。前列腺癌发病率和高脂饮食之间的关系很可能继发于产生过多的脂质过氧化的脂肪酸。在这个领域中，最常见的化学保护剂就是硒和维生素E。

硒是一种重要的营养物质，通过食用蔬菜及草食性动物进入食物链。由于受限于土壤含量，食品有地域性差异，硒的摄入不能轻易地从食物中获得。硒最初被用来研究预防皮肤基底细胞磷癌，虽然研究显示它并不能降低皮肤癌复发的比率，但却意外地发现它可以减低前列腺癌、结直肠癌以及肺癌的发病风险。其中值得关注的是前列腺癌的发生率下降了65%。随后进行的无论是病例对照研究还是随机安慰剂对照研究均证实硒的摄入可以减少前列腺癌的发生率。

α维生素E是维生素E中数量最多、活性最强的一种，它的抗氧化特性在各种前列腺细胞系以及动物模型中被广泛研究，但实验结果是存在争议的。在一项前瞻性研究中，增加血清中维生素E含量对前列腺癌发病风险并没有保护作用，而另一些研究则显示维生素E对于前列腺癌有预防作用。ATBC研究随机将29 133名男性吸烟患者分为四组，分别为服用α-维生素E(每天50mg)组、β-胡萝卜素(每天20mg)组、二者联合组以及安慰剂组。虽然该研究终点为肺癌的发生率和死亡率，但是研究结果显示，服用α-维生素E组前列腺癌发病率降低了32%，死亡率降低了41%。但是最近一项对19个临床随机研究的荟萃分析显示，长期服用超过每天400U的维生素E会增加服用者各种原因引起的死亡率。这一结果对长期服用维生素E以预防肿瘤的观点提出了质疑。

硒与维生素E对癌症预防研究(SELECT研究)是一项世界癌症组织发起的前瞻性随机双盲研究，目的是证实是否外源性补充硒和维生素E可以降低健康人群前列腺癌发病风险。它将入组32 400名直肠指检正常、PSA不大于4ng/ml的健康男性。这种2×2因素设计包括四个研究组：维生素E加安慰剂、硒加安慰剂、维生素E加硒和安慰剂组。主要研究方向为前列腺癌临床发病率，次要方向为长期服用维生素E和(或)硒的患者未患有前列腺癌的生存率，任何原因的死亡率和其他肿瘤或疾病的发生率和死亡率。这项研究计划长达12年，最少服用7年，最终结论预计在2013年产生。考虑到前列腺癌发病率随着年龄的增长而增加，因此应入组尽可能多的老年人，以研究较高危险因素人群风险的降低。

## 三、临床表现

大多数前列腺癌患者是无症状的，特别是PSA广泛应用的今天，PSA可以更早地检测出前列腺癌。由于大多数癌发生在外周带，患者很少有下尿路症状。大多数患者是在常规体检中发现PSA升高或指检异常而发现疾病的。由于PSA检查和常规体检的应用，使得疾病的发病风险发生很大变化。目前在美国，大多数确诊前列腺癌患者为临床局限性的中危肿瘤，只有少数患者是由于出现转移性症状(通常是骨痛)时才被诊断。CapSure数据显示，在1988年14%新发前列腺癌为转移性疾病，而到1998年这一比例降至3.3%。虽然PSA的广泛应用显著提高了早期前列腺癌的检出率，但没有数据显示它可以显著降低前列腺癌特异性病死率。也有观点认为，广泛的PSA筛查使得大量无临床意义的前列腺癌被发现。这种前列腺癌发生率和病死率之间的巨大差异提示一些进展缓慢的前列腺癌可能不会威胁患者生命。目前有两个大规模随机临床试验分别在美国和欧洲进行，目的是评估PSA筛查是否可以降低前列腺癌病死率，这项研究可以为广泛地进行前列腺癌筛查提供证据。

因此，对于医生来说，判断哪些患者需要进行前列腺癌筛查是一件困难的事情。由于缺乏确切的证据，一个可行的方法就应该包括医生和患者进行关于患者整体健康状况和治疗方式选择的积极沟通。对于预期寿命达10～15年(考虑到年龄和合并症)的患者需要被告知筛查并不一定带来益处。而有前列腺癌家族史的男性和非裔美国人由于在该人群发病率较高，应该建议其进行筛查。任何具有可能由前列腺癌引起症状(骨痛、高血

钙、症状性盆腔淋巴结异常）的患者都应该进行PSA检查，因为这些有症状的患者可能会从接下来的内分泌治疗中获得改善。未来随着靶向治疗药物的改善，PSA筛查也许会成为所有男性健康体检的一个常规部分。

## 四、评　估

前列腺癌筛查的方法包括血清PSA和直肠指检。PSA是一种由正常前列腺细胞和前列腺癌细胞都可产生并释放的蛋白。它是一种敏感性高但特异性不高的筛查实验，前列腺增生或炎症均可引起PSA升高。PSA的建议阈值为4ng/ml，但是研究显示，15%的正常PSA患者患有前列腺癌，而其中2%为高级别前列腺癌。尽管如此，PSA仍然比直肠指检更加敏感，通过PSA检查可以比单纯直肠指检发现更多的早期前列腺癌。PSA倍增时间在前列腺评估中同样非常重要，PSA倍增时间短的患者即使PSA绝对值低于正常阈值都应该进一步检查。前列腺癌患者中直肠指检的阳性率较低，只有3%～6%的患者有异常表现。如果患者PSA升高或直肠指检异常，则需要进行经直肠B超引导下的前列腺穿刺活检。通常进行6～12针穿刺，对直肠指检异常的区域可增加穿刺针数。

如果穿刺发现肿瘤，则需要进一步评估肿瘤的Gleason评分。此评分是一个最重要的预后评价因素。病理科医生对标本中主要肿瘤成分和次要肿瘤成分进行分级（1～5级），二者相加为总评分。Gleason评分范围在2～10分，10分是侵袭性最强的肿瘤。Gleason评分结果需要被分别记录，如3＋4＝7，总评分与预后有关。

危险性评估在前列腺癌治疗的选择中有重要作用，是初始评估中一个重要部分。诊断明确后，前列腺癌的自然病程可以通过肿瘤体积、侵袭性、PSA水平、疾病的程度等进行评估。肿瘤体积的评估包括局部分期、活检的阳性针数、穿刺标本中肿瘤的范围。Gleason评分是目前评估侵袭性的标准方法，5～6分为低危，7分为中危，8～10分为高危。进行完所有的这些进展因素的评估之后，新诊断的患者被分为低、中、高危前列腺癌。通过对于这些预后因子的综合分析，有多种预测图标可以帮助医生判断患者肿瘤局限在前列腺内的可能性、不进行干预发生时疾病进展的风险、根治性治疗后复发的风险。一些工具可以在网上进行，由于它们可以整合那些不一致的因素（如高PSA和低Gleason评分），因此他们有时可以比上述单一预测表格更有效地确定个人风险。确诊前的PSA速率同样可以提供危险评估的有效信息；前列腺癌根治前的PSA年增长速率大于2ng/ml预示着较高的生化复发率、癌特异死亡率以及总死亡率。

确诊的前列腺癌或有前列腺癌转移症状患者的分期评估包括血生化、PSA、骨扫描及腹盆腔CT检查。这些初始的检查提供了可能的转移性病灶位置的评估，从而可以避免不必要的手术干预或放射治疗。对于前列腺癌患者，需要评估的范围取决于肿瘤的特征。一项最新的关于3690名患者的前瞻性研究显示，在PSA 4～10ng/ml的患者中，骨扫描和CT异常的比例分别为小于5%和12%；对于Gleason评分小于等于6分的患者中，阳性率更是减少到2%和9%。仅在PSA大于20且Gleason评分在8～10分或者单纯PSA大于50的患者中骨扫描超过10%。CT有20%的阳性发现。按适度和节约的原则，对于低PSA和中低Gleason评分不需要进行分期评估。表96-1显示了术前分期评估的指南。这些研究同时也提供了随访的基础。图96-1显示了对评估、监测、治疗的阶梯式策略。

**表96-1　分期评估指南**

| 参　数 | 危险度 | 转移评估 | 参　考 |
| --- | --- | --- | --- |
| PSA＜15，Gleason 2～7，临床分期≤T2b | 低 | 不需要评估 | 所有237名患者骨扫描阴性，所有244名患者CT阴性 |

（续　表）

| 参　　数 | 危险度 | 转移评估 | 参　　考 |
| --- | --- | --- | --- |
| PSA 15～50，Gleason 2～7，临床分期≤T2b | 中 | 考虑行骨扫描和腹盆腔 CT | 308 名患者中 3 人骨扫描阳性，174 名患者中 8 名人 CT 阳性 |
| PSA＞50，Gleason 8～10，临床分期≥T2c | 高 | 行骨扫描和腹盆腔 CT | Gleason8～10 与 2～6 CT 阳性比值比 6.17 |
| 症状 | | 对相应部位评估 | |

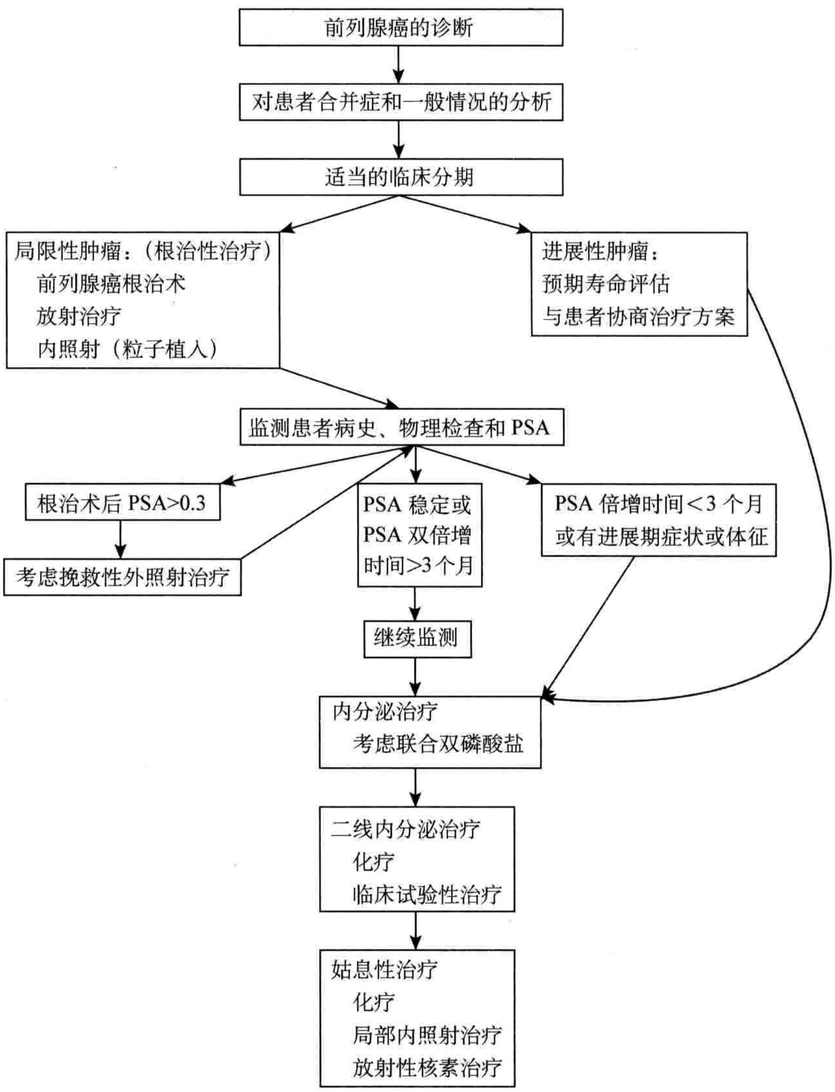



**图 96-1　前列腺评估和治疗流线图**

## 五、治　疗

确诊前列腺癌之后治疗方式的选择需要考虑患者的预期寿命、合并症、基本生活质量、患者自身治疗倾向、疾病特点及危险因素等多方面因素。

1. 观察　观察或观察等待的概念指直到患者出现症状才予以治疗。这一观点首先是根据 VACURG 研究结果提出的，该研究显示直到出现症状才进行的延迟治疗并不增加局部进展或转移性前列腺癌的肿瘤特异性死亡率。为了对近年来观察等待方式进行评估，从 1985 年到 1993 年医学研究委员会（MRCT）试验将 938 例局部进展

或无症状转移性前列腺癌随机分为即刻和延迟内分泌治疗组。在这项研究中，67%患者死于前列腺癌，较 VACURG 研究有明显增加。总生存时间在即刻治疗组中明显延长，在最初没有转移的病人中尤其明显。并发症如骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、尿道梗阻的比例在延迟治疗组更高。由于 PSA 检查可以比直肠指检早 5 至 15 年检测出前列腺癌，所以 T1c 期（单纯 PSA 异常而发现的肿瘤）的患者进行等待观察后可以获得超过 20 年的癌特异生存时间。因此，无论最初诊断时还是肿瘤进展时，观察等待对于特定的没有转移的老年患者仍是可行的。但是，如果患者不需要治疗且没有疾病相关症状，患者和医生应该考虑为何要进行前列腺癌筛查。

2. *警惕性观察* 警惕性观察与观察等待的不同在于监测强度的不同和对于延迟但有潜在成功治愈方式的期待。这一治疗方式源于前列腺癌自然病程的巨大差异，而且由于诊断和治疗并不能提高患者生活质量和生存时间，且可能带来大量过度的治疗。警惕性观察包括每三个月进行规律监测 PSA，每六个月行 DRE 检查、依据 PSA 和 DRE 结果选择重复穿刺活检（可以每年进行一次）。PSA 速率的增加（倍增时间小于 3 年）、重复穿刺主要评分在 4～5 分、阳性穿刺针数的数量和范围的增加都提示疾病的进展，这就需要选择适当的治疗方式对疾病进行干预。许多专家认为，这是对于低危前列腺癌患者的一种可行性的治疗方式，是介于对所有病人进行根治性治疗和观察等待（用于浸润性疾病的治疗方式）的可行的折中的方法。尽管警惕性观察可能避免了过度治疗并且让患者维持原有的生活质量，但是，这种治疗可能造成观察过程中肿瘤局部进展或转移的风险。另外，即使最密切的随访，患者也仍会因为可能失去接受治愈性治疗的机会而感到担忧。

3. *局部治疗：手术，放疗，内照射治疗* 手术、放疗、内照射对早期疾病可以达到治愈的效果。

（1）根治性前列腺切除术：根治性前列腺切除术包括切除前列腺和精囊，是对于肿瘤局限于前列腺内、预期寿命大于 10 年且没有手术禁忌证的患者的一种可行的治疗方式。数据显示，经验丰富医疗中心或医生参与治疗的效果更好。在最近 10 年，腹腔镜和机器人前列腺切除已经脱颖而出并成为主流治疗方式。最新资料显示，在有经验的医生操作下，这类手术方式可以与开放手术类似，并有较少的并发症。随机临床试验显示，对于根治术前的新辅助内分泌治疗并无优势。当然，数据显示对于术中发现淋巴结阳性的患者应用即刻持续的去雄激素治疗还是可以提高总体生存率的。术后病理可以发现肿瘤病灶在前列腺内的大小和切缘的情况，许多研究报道对于手术切除的前列腺标本的评估可以发现几乎 50%的穿刺 Gleason 评分为 6 分的患者会被升级为 7 分或更高。

（2）外照射放疗：在大多数中心，体外照射治疗是应用先进的 CT 进行设计或可调节强度的放射治疗。这种新技术通称三维适型治疗，已经成为治疗的标准。该技术增加了准确性，因此可以调高前列腺的放射剂量而减少正常组织的放射剂量，从而减少急性或延迟性不良反应。通常在外照射前将金属基准标记置入前列腺，以保证每日确切的剂量。

放射剂量目前取决于复发的风险。低危前列腺癌通常需要 35～41 次照射，总剂量在 70～75Gy；中高危患者通常需要 75～80Gy 的高剂量照射。此外，研究显示，中危患者可以从 4～6 个月新辅助或辅助性去雄激素治疗中获益，而高危患者需要接受 2～3 年的新辅助或辅助去雄激素治疗。由于外照射放疗并没有切除前列腺，因此无法获得病理学上肿瘤的范围及对穿刺 Gleason 评分的调整。外照射放疗的相对禁忌证为活动性的胶原血管性疾病、炎症性肠病、高血压或糖尿病引起的微血管病变。

（3）近距离放射治疗：近距离放射治疗是在全麻下将活性的碘 125（$^{125}I$）或钯 103（$^{103}Pd$）置入前列腺内。粒子在前列腺组织内放射出短距离射线，一般可避免膀胱及直肠照射，射线活性随距离增加而逐步递减。前列腺内照射作为单一疗法适用于低危患者且前列腺体积较小者（小于 60g）。对于中危患者，内照射治疗通常结合外照射治疗（40～50Gy）。高危患者通常只有一般情况很差的才选择这种治疗方式。

虽然没有很好的随机数据对局部治疗方式进行比较，但是一个在克利夫兰和斯隆-凯特琳癌症

临床中心治疗的2991名患者的回顾研究显示，根治性前列腺切除、外照射、近距离照射5年无生化复发生存率相当，这使得作者认为在确定治疗方式后，肿瘤本身的特点对预后起到更加重要的作用。考虑到体外照射和手术类似的治疗效果，理论上和潜在的不良反应则可能在治疗选择上起到重要作用，如一些患者可能不适合做盆腔大手术，因此前列腺切除术不在选择之内。另有患者认为8～9周每日进行放射治疗难以接受，因此会选择前列腺切除或者内照射这种一次治疗即可的方式。虽然不同医师报道的差异很大，但尿失禁仍是前列腺切除术后最主要的一个不良反应。体外放疗可引起短期膀胱刺激症状，长期尿失禁很少。阳萎在三种治疗方式中发生率达到50%，尽管体外放疗相对根治术较晚发生。泌尿外科医师需要让患者获得泌尿外科和放射肿瘤科的知识，以便让患者对自己的选择有所了解。

4. *去雄激素治疗*　对于预后不佳的患者或者不能从局部治疗中获益的患者可以选择内分泌治疗。在前列腺癌预后研究中，3486名患者中大约12.5%选择内分泌治疗作为初始治疗，这是一个相当高的比例。内分泌治疗并没有治愈的机会，且对一些患者来说复发的风险可能会较高，而且复发后很可能不能再接受局部的进一步治疗。对于这种治疗的效果仍然缺乏足够的证据。

5. *辅助治疗*　尽管有一些研究验证了根治性前列腺切除术和体外放疗术后辅助性内分泌治疗的作用，但是至今仍没有对于高危患者辅助性内分泌疗的标准方法。正如上述所说，辅助内分泌治疗联合体外放疗仍是中高危患者的标准治疗方式，根治术后仅有出现淋巴结转移的患者才需要内分泌治疗。

## 六、治疗后监测

局部治疗之后的定期随访取决于复发的风险和挽救性根治治疗的可行性。对于复发风险高且能耐受进一步治疗的患者需要进行规律PSA检查（每1～3个月一次）和至少每年一次的指检检查。低复发风险或者很难进行后续干预治疗的患者则是在最初5年每4～6个月进行随访，之后每年一次进行随访。Pound等发现，45%前列腺癌根治术后患者复发发生在2年内，77%根治术后复发发生在5年内，而96%发生在9年内。任何有局部或全身复发症状（特别是新出现的骨痛）的患者都需要进行血清及放射学检查。

1. *生化复发*　根治术后的生化复发被定义为两次以上PSA高于0.3ng/ml。体外放射治疗的复发最近被美国放射治疗及肿瘤学会一致定义为PSA升高到最低点的2倍。局部复发通常表现为初始治疗后的1～3年间PSA缓慢增长或直肠指检出现新的异常表现，这些患者需要密切随访，可能需要局部挽救性治疗。对于术后影像学证实肿瘤复发的患者是否需要活检是存在争议的。根治性治疗后很快出现复发（小于6个月）的患者更可能是存在初始治疗前未发现的转移性病灶，因此对局部挽救性治疗的效果不佳。

由于没有公认的进一步治疗的时机，对于PSA升高没有临床症状或影像学证据的患者是一个治疗的难题。一些生化复发患者会最终死于前列腺癌，而对另一些患者最终死于其他疾病者是无关紧要的。预后需要通过初始的分期、Gleason评分、PSA及复发时PSA的绝对值、PSA倍增时间进行很好的评估。PSA倍增时间被认为是监测患者和决定复发后初始治疗时机的重要指标。一个587例行前列腺癌根治术患者的研究分析提示，PSA倍增时间可作为生化复发后出现临床进展十分重要的预测指标。在多因素分析中，PSA倍增时间是转移性进展和局部复发二者的重要危险因素（$P<0.001$）。平均5年的无进展生存率在PSA倍增时间超过10年患者达99%，倍增时间为1～9.9年为95%，倍增时间6～11个月为93%，倍增时间小于6个月为64%。正如预期的一样，PSA倍增时间小于6个月者更可能是远处转移而不是局部复发。多项研究中提示，根治手术或体外放疗后生化复发的患者PSA倍增时间小于3个月则预示着患者死于前列腺癌的风险增加。

2. *挽救性局部治疗*　根治性手术后PSA未降到理想水平的患者被认为需要辅助或挽救性治疗，其中包括体外放疗和（或）去雄激素治疗或单纯去雄激素治疗。20%～25%以上的根治性前列腺切除术患者局部复发早期应用挽救性体外放疗可达到治愈的效果。有许多因素可以预测挽救性体外放疗的长期疗效：Gleason评分≤7分、根治

手术的阳性切缘、无精囊及淋巴结侵犯、根治术后由于局部复发引起的 PSA 变化率(根治术后超过 3 年出现的生化复发、PSA 倍增时间大于 10～12 个月、接受挽救性治疗时 PSA 值小于 1)。根治性放疗术后即刻复发的患者可选择去雄激素治疗或等待观察,对于某些病例可行挽救性的前列腺根治性切除术。

## 七、进展性疾病

如果患者骨扫描呈阳性结果,且对应部位出现疼痛,则需要进行 X 线检查以确定是否出现病理性骨折的风险。患者应该减轻体重并且立刻行外科干预或放射治疗。在患者有前列腺癌病史和急性背部疼痛时应该考虑到脊髓受压的可能。脊髓压迫的疼痛常常很严重,通常早于神经系统症状的出现。神经系统查体阴性者也常常需要影像学检查(特别是磁共振或 CT 脊髓造影),怀疑脊髓压迫的患者应该应用类固醇治疗直到除外压迫。

1. *内分泌治疗*

(1)一线内分泌治疗:初次诊断即为进展性疾病的患者或经过根治性治疗后复发的患者需要进行内分泌治疗。内分泌治疗的时机需要考虑到患者肿瘤的侵袭性和患者的一般情况。有证据证实,早期进行去雄治疗较晚期治疗会改善预后,但早期治疗对生存率的作用并没有被提及。

去雄激素治疗的目的是降低体内睾酮水平,因为睾酮可以促进前列腺癌细胞生长。有许多治疗方法可以达到这一目的,表 96-2 列出一些药物可以单用或联用作为一线内分泌治疗。目前大多数患者内分泌治疗选择单用黄体生成素释放激素类似物剂(LHRH 类似物单一治疗)或联合抗雄激素药物(联合雄激素拮抗药)。一些医师常规应用联合治疗,另外一些单用 LHRH 类似物,尚没有结论证实两者哪个更有优势。转移性前列腺癌患者在接受 LHRH 类似物药物治疗的初始阶段需用抗雄激素药物至少 30d,早于 LHRH 类似物应用 7～10d,这样可以避免 LHRH 类似物治疗相关的雄激素反弹。

**表 96-2 常用的一线内分泌治疗选择**

| 策略 | 机 制 | 药物 | 方法 |
|---|---|---|---|
| 睾丸切除术 | 去除睾酮的主要来源 | | 手术 |
| LHRH 类似物 | 抑制垂体的 LHRH 释放和睾丸睾酮的产生 | 戈舍瑞林,亮丙瑞林 | 长效注射,每 3～4 个月 1 次 |
| 抗雄激素治疗 | 雄激素受体拮抗 | 康士得,氟他胺,尼鲁米特 | 每日 1 次,片剂,口服 |

睾丸切除术(手术去势)可能是一种未被充分利用和未被充分重视的一种内分泌治疗方式。显而易见,随着外科技术的改进,这一手术的并发症率很低,除非一些不可预见的并发症,通常睾丸切除术是门诊手术。前列腺癌治疗研究对于患者接受内分泌治疗后的生活质量方面进行了研究。在治疗前有相似性功能的患者接受 LHRH 类似物治疗后出现性功能问题的比例较接受睾丸切除术的患者更多,而且选择睾丸切除术的患者相对更容易认为自身肿瘤已经被治愈,因为他们不需要定期去注射药物。

一线去雄激素治疗的有效时间为 18～24 个月,对于那些单纯生化复发的患者有效时间可能更长。对于激素难治性前列腺癌患者是否需要延续去雄激素治疗仍存在争议。西南肿瘤学组(SWOG)的回顾性研究显示,此时继续去雄激素治疗有轻微的生存优势。考虑到继续抑制睾丸雄激素可能带来生存率的提高,许多医生仍在二线内分泌治疗或化疗的同时应用去雄激素治疗。

激素治疗的不良反应包括潮热、性欲减退、勃起功能障碍、体重增加/体液潴留、糖尿病、心血管意外风险增加、男性乳腺发育/乳头变软。乳腺发育虽然不能完全复原,但可以通过对乳腺干细胞照射得以缓解。这种治疗相对风险较低,但可以带来明显的心理和生理的改善。抗雄激素治疗可能导致肝功能异常,需要在初始治疗后 1 个月和之后每 3 个月监测肝功能。抗雄激素治疗也可能影响胃肠功能,包括恶心、腹泻或便秘。雌激素可以增加患者血栓的风险,包括深静脉血栓、肺栓塞和心肌梗死。

接受去雄激素治疗的患者骨丢失的风险明显增高。大多数研究证实，开始内分泌治疗后，平均每年髋部及脊柱有2%～3%的骨密度减低，在长期治疗中骨密度持续减低。骨折发生率在去雄激素治疗患者中也会增高。有三个大型研究显示，LHRH类似物治疗与骨折风险相关。对于接受内分泌治疗的患者可以予每天补充钙(500mg)和维生素D(400U)，以预防骨丢失。此外患者需要通过骨密度检查评估全身骨健康情况。骨量减少或骨质疏松的患者可以口服双膦酸盐治疗(见支持治疗章)。

(2)间歇去雄激素治疗：间歇去雄激素治疗可以减少内分泌治疗不良反应，而且可能延长雄激素抵抗时间。患者根据PSA的结果周期性应用和暂停激素治疗。患者在去雄激素治疗后如果PSA无法测出，可以停止治疗并进行监测；当PSA上升到一定水平或PSA倍增时间加快时则继续内分泌治疗。虽然间歇性去雄激素治疗目前被广泛应用，它的长期作用还没有被证实。有一个大型研究正在对此进行评估：随机将病人分为间断治疗和持续治疗组，研究终点为生存率和生存质量。

(3)二线内分泌治疗：对于一线治疗失败的患者可选择二线内分泌治疗。如果患者接受了最大雄激素阻断治疗，失败后首选的治疗是抗雄激素药物撤退治疗。此时最长的反应时间大约为5个月。目前还无法预测患者抗雄激素药物撤退后的反应，但有两个大型研究发现，应用氟他胺治疗可以有更长时间的治疗作用，在停用一种抗雄激素药物之后，一些患者会通过更换不同的抗雄激素药物[例如：大剂量比卡鲁胺(150mg/d)]中获益。酮康唑可以减少肾上腺分泌雄激素，也得到了广泛的研究，它已经被证实对去雄激素治疗后进展的患者有短暂的反应。以往进行的多数关于酮康唑的试验由于联合应用氢化可的松(预防肾上腺功能不足)对结果的分析造成了一定的混淆，因为有证据显示单纯应用类固醇可以使PSA下降并使生活质量得到改善。最初报道的关于小剂量泼尼松试验显示，40%的患者在应用1个月时生活质量得到改善，有20%的患者可以平均维持4个月。

雌激素(如己烯雌酚)可以单独或联合应用，但雌激素治疗可以产生水肿及增加血栓产生的风险。一些研究中采用预防性应用药物(如华法林或小剂量阿司匹林)，但目前还没有前瞻性研究结果。

是否继续二线内分泌治疗是由一些因素决定的。一些数据显示初始内分泌治疗反应长的患者或者抗雄激素药物撤退治疗反应明显的患者可能是二线内分泌治疗较好的适用人群。对于那些一般情况差或合并其他严重疾病的患者，更为倾向于尽可能采用二线内分泌治疗，因为他们通常难以耐受化疗；而PSA倍增时间较短的患者肿瘤侵袭性通常较高，他们可能会从化疗或其他新药的临床试验中获得更大利益。

2. *化学治疗*　近10年来，对于雄激素非依赖性前列腺癌患者的化疗经历了一次重大的变革。虽然雄激素非依赖性前列腺癌曾经被认为是“化疗抵抗”的，但新的化疗药物显示在缓解症状和肿瘤反应方面均有良好效果。多西他赛是第一个被证实可以提高前列腺癌患者生存时间的化疗药物，它已经成为激素难治性前列腺癌的一线治疗药物。在二期和三期临床试验中，与米托蒽醌相比，多西他赛联合泼尼松可以增加患者的生存时间，增加PSA反应率并改善生活质量。米托蒽醌联合泼尼松可以缓解骨转移患者的症状，而且有很好的耐受性，它可以作为症状性前列腺癌患者的二线治疗选择或应用于那些不适合多西他赛治疗的患者。

## 八、支持治疗

1. *双膦酸盐*　双膦酸盐是人工合成的无机膦酸盐，与钙和骨骼均有很高的亲和力。以往这种化合物应用于治疗骨吸收异常性疾病(可能由于骨质疏松、Paget病或转移性骨病等引起)。虽然在进展性前列腺癌中进行了不同类型双膦酸盐制剂的临床研究，但只有唑来膦酸(一种有效地静脉用双膦酸盐)证实在前列腺癌骨转移患者中有效。在两个随机的安慰剂对照临床研究中，唑来膦酸组相比安慰剂组减少25%的骨相关事件发生率。静脉用双膦酸盐通常有很好的耐受性，但是需要定期复查血清肌酐以评估可能出现的肾毒性(这是一种较少见的不良反应)。此外，近期研究显示，双膦酸盐制剂可能会导致下颚骨坏死(一

种罕见的但可能会造成严重后果的并发症),因此患者在治疗前要进行口腔科检查,泌尿外科医生要常规询问患者口腔状况。

无论是随着年龄增长还是去雄激素治疗都可能导致骨质疏松发生,而双膦酸盐可以预防继发性骨折。即使在间歇性雄激素阻断研究中,腰椎骨密度的评估显示46%的患者有骨量减少,20%的患者有骨质疏松,而髋部检查也有类似的结果。另一项研究发现,在应用雄激素阻断12个月以上的患者中,50%有无症状的脊柱骨折。一项针对47位激素敏感性前列腺癌患者的研究中,比较单纯应用亮丙瑞林(LHRH类似物)和亮丙瑞林联合氨羟二磷酸二钠的差异。氨羟二磷酸二钠组显示在脊柱、股骨大转子、全髋等部位骨密度方面有显著的保护作用。虽然该项研究仅仅观察48周,但有一点需要强调,单用LHRH类似物治疗患者存在显著的骨量丢失:脊柱3.3%,股骨大转子2.1%,全髋1.8%。考虑到骨骼同样是前列腺癌常见的转移部位,因此骨保护极为重要,特别是在疾病的早期。但目前只有口服双膦酸盐制剂被FDA认可作为保护和治疗骨质疏松的药物。

2. *疼痛控制* 大多数进展性前列腺癌患者存在骨转移,可能造成明显的疼痛,因此镇痛治疗对于这些患者十分重要。单用或联用非甾体类抗炎药和阿片类药物对骨痛治疗通常反应很好。虽然一些老年患者对麻醉药物有良好的耐受性,但是作为常规,对于这些患者的治疗还是要从小剂量开始逐渐递增,并且对治疗方案进行个体化,以达到最大的镇痛效果和维持较高的生活质量。便秘是镇痛药物最常见的不良反应,缓泻药物可以取得很好的疗效。

3. *姑息性放疗和全身放射性核素治疗* 姑息性放疗可以对骨转移患者有十分明显的缓解疼痛作用,它也被用来预防病理性骨折(特别是股骨),因此对于局限性骨痛严重的患者,麻醉药物控制不佳时可以考虑进行放疗。80%~90%的前列腺癌患者接受姑息性放疗后有明显而持久的疼痛缓解。疼痛的缓解通常开始于治疗后48h,而有些患者在治疗结束2周后仍没有达到最大程度的缓解。全身放射性核素治疗(如锶89/钐153)对病变骨部位发射出高剂量放射线,而并不显著影响正常骨,对难以用姑息性化疗或镇痛药物控制的广泛的骨转移性疼痛可以采用全身放射性核素治疗。这类药物可以明显地缓解疼痛,如果需要可以再次应用。但这项治疗有可能引起骨髓抑制和血小板减少,因此对于血细胞计数低于正常或化学治疗期间的患者应谨慎用药。



## 参考文献


[1] Albertson PC et al. The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer:a population-based analysis.J Urol.2000;163:1138.

[2] Albertsen PC, Hanley JA, Fine J.20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer.JAMA.2005;293(17):2095.

[3] Aus G, Robinson D, Rosell J, et al. South-East Region Prostate Cancer Group. Survival in prostate carcinoma-outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up:results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden.Cancer.2005;103(5):943.

[4] Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability.J Natl Cancer Inst.2006;98(21):1521.

[5] Clark L et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin:a randomized controlled trial.JAMA.1996;276:1957.

[6] Goodman PJ, Thompson IM, Jr, Tangen CM, et al. The prostate cancer prevention trial:design, biases and interpretation of study results.J Urol.2006;175(6):2234.

[7] Hussain M et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer:a Southwest Oncology Group report.J Clin Oncol.1994;12:1868.

[8] Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and

cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006; 24 (27):4448.

[9] Kirk D. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Intermediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. Br J Urol. 1997;79:235.

[10] Lawton CA et al. Updated results of phase Ⅲ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:937.

[11] Lee N et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. Urology. 1999;54:490.

[12] Leventis AK et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2001;19:1030.

[13] Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, et al. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). J Natl Cancer Inst. 2005;97(2): 94.

[14] Loberg RD, Logothetis CJ, Keller ET, Pienta KJ. Pathogenesis and treatment of prostate cancer bone metastasis: targeting the lethal phenotype. J Clin Oncol. 2005;23(32):8232.

[15] Mohr BA et al. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. Urology. 2001;57:930.

[16] Oesterling JE et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993;270:860.

[17] Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. Carcinogenesis. 2004;26:1170.

[18] Pienta K, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgenindependent prostate cancer. Clin Cancer Res. 2006;12(6):1665.

[19] Potosky AL et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the prostate cancer outcomes study. J Clin Oncol. 2001;17:3750.

[20] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2004; 96: 1480.

[21] Smith MR et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2001;345:949.

[22] Stanford JL et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA. 2000;283:354.

[23] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351: 1502.

[24] Zhou P, Chen MH, McLeod D, et al. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Clin Oncol. 2005; 23(28):6992.

# 第97章 肺 癌

原著 Daniel Morgensztern, Ramaswamy Govindan, MichaelC. Perry
译者 罗金梅
审校 肖 毅



## 一、流行病学

根据美国肿瘤协会统计，2008年将会有232 270例新发肺癌患者，大约占了全部肿瘤病人的15％。小于39岁的年轻男性发生肺癌的可能性是1/2500，而年龄在60－79岁的老年男性发病的可能性是1/15。

大部分的肺癌患者都会死于原发疾病。据估计，2008年将会有166 280例的患者死于肺癌，占了男性全部肿瘤死亡患者的31％，女性肿瘤死亡患者的26％。在女性中，肺癌的死亡率居高不下。从1987年开始，女性肺癌的死亡率远远高于乳腺癌。即使已经做了巨大的努力寻找肺癌的有效的治疗方式，但肺癌的5年生存率仅15％。这种高病死率和低5年生存率的大部分原因都是难以早期诊断肺癌，而早期诊断可达到治愈的可能。只有15％的肺癌病人达到早期诊断。而由于目前缺乏肺癌的有效治疗措施，则应使所有可能的病人都参与临床试验。

## 二、病 因

1. 吸烟　吸烟是目前肺癌最常见的原因。85％～90％的肺癌直接归因于吸烟。肺癌的风险直接与吸烟时间的长短、每日吸烟量、吸烟开始的年龄以及烟草中所含有的焦油的量相关。在中等水平的吸烟者中肺癌的发生率高9～10倍，而在严重的吸烟者则达到25倍。然而，并不是所有的吸烟者都会发生肺癌，还与病人本身遗传的肿瘤的易患倾向性有关，这也是非吸烟者在暴露于烟草的烟雾中(被动吸烟)同样也增加肺癌发生风险的原因。估计将达到25％的非吸烟者的肺癌是由于被动吸烟引起的。当戒烟后，发生肺癌的风险将会逐渐下降，但是需要15～20年才能回到非吸烟者发生肺癌风险的水平。但是，如果每天吸烟两包或者更多，这种风险值就永远也不能达到非吸烟者的水平了。

2. 其他的危险因素　肺癌其他的危险因素包括暴露于砷、石棉、镍、铀、铬、硅、铍以及柴油排放这些职业因素。饮食中缺乏维生素A、维生素C和维生素E、类胡萝卜素、硒以及空气污染、肺瘢痕和瘤形成都可能是肺癌的发病原因。石棉是肺癌最常见的职业因素，能使肺癌发生率增加5倍。吸烟和暴露于石棉共同作用，暴露于石棉的吸烟者的肺癌发生率比非吸烟者发生肺癌的风险要高80～90倍。氡、铀的衰减产物在地下矿物质中与肺癌有着非常明确的关系。但是，肺癌与室内的氡还没有明确的关系。

## 三、筛 查

许多肺癌患者发现时已经是进展期疾病，预后很差。因此，在肿瘤还小，更早期和更加可能治愈时筛查肺癌的高危患者非常重要。早期的检查主要是胸部影像、痰液细胞学检查或者两者同时进行，但是不能有效地减少死亡率。这些检查手段在研究设计、统计学分析、污染以及技术老化方面已经受到人们质疑。随着更新的影像检查技术的发展，特异性的低剂量螺旋CT已经成为肺癌新的有效的筛查手段。国际早期肺癌执行计划中筛查了31 567例无症状的患者，其中27 456例重

新筛查，在这些参与者中发现了484例肺癌患者。在这些患者中，85%是Ⅰ期肺癌，10年生存率估计有88%。虽然结果喜人，但这个研究还是在方法学背景上遭到争议。另外一个队列研究中，从3个研究中心的3246例无症状患者中筛查出了144例肺癌患者，而预期为44.5例患者。目前没有进展期肺癌人数减少的证据。

除了在筛查中发现的过度诊断的小肿瘤以外，这些肿瘤可能会一直保持无症状，直到患者死于其他原因。使用螺旋CT筛查肺癌也可能带来潜在的害处，这些害处继发于开胸手术相关的致病率和死亡率，因为肺部肿瘤可以表现为非钙化的结节，只有一小部分是真正的肺癌。正在开展的美国国家肺癌筛查试验正在研究CT扫描在明确吸烟史患者中的肺癌筛查作用。时间超前偏倚和额外带来的疾病和死亡率与老年人特别相关，因为老年人常常有各种不同的死亡原因和多种并发症。目前我们不再认为有足够的证据建议在临床试验以外把CT扫描用于肺癌的筛查。

随着肺癌分子水平病因研究的发展，目前的热点主要是发现高危病人的分子和基因的生物标志物。因为肿瘤形成是多步骤的过程，在高危患者的痰液中识别这些生物标志物可以识别肺癌进展的早期克隆过程。如果这个设想变为现实，就可以比螺旋CT更早地发现肿瘤。它同样也可以为螺旋CT的筛查锦上添花。

## 四、病　理

根据光学显微镜下的特点，肺癌分为两类，小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。后者包括鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌(表97-1)。支气管肺泡癌是肺腺癌的亚型。小细胞肺癌和非小细胞肺癌的鉴别在临床上非常重要，因为小细胞肺癌更加具有侵袭性，对放化疗更敏感。

表97-1　常见的肺癌组织学类型

| |
|---|
| 小细胞癌 |
| 腺癌 |
| 鳞状细胞癌 |
| 大细胞癌 |
| 腺鳞癌 |
| 未分化癌 |

过去，鳞癌是肺癌最常见的病理类型，占了肺癌的40%。现在在美国，只有20%～25%的肺癌是鳞癌。鳞癌是最典型的肺癌——中央型，支气管内生长，有时候有中央性空洞，常常出现肺不张、阻塞性肺炎、咯血，晚期可出现远处转移。另一方面，以前肺腺癌占了全部肺癌的20%～25%，而现在是最常见的病理类型。在北美，这种流行特点比欧洲更加显著，而欧洲鳞癌仍然是最常见的类型。目前认为吸烟习惯和其他环境因素的改变是病理类型改变的原因。

腺癌并不像其他类型的肿瘤那样与吸烟关系密切，它是非吸烟者中最常见的类型。腺癌即使是孤立病变，也易于出现早期转移。腺癌也是最常见的周围性肺癌，常伴有恶性胸腔积液。

鳞癌的发生率随着年龄的增长而增加，而腺癌则反之。正因为如此，老年人更可能表现为局部病变，并且是可切除、可治愈的疾病。

支气管肺泡癌和大细胞癌并不常见。前者不表现为局灶和多病灶，而是类似肺炎。支气管腺泡癌可能在纤维化肺部疾病中发现，如特发性肺间质纤维化、硬皮病或者石棉沉积症中。大细胞癌占肺癌的10%。这种类型常常是周围性病变，有时候出现坏死而形成空洞。小细胞癌大约占了肺癌的20%。在所有的肺癌中，小细胞肺癌与吸烟有着最密切的关系。这种类型常常形成中央型肿块，生长迅速，易出现早期转移。肺癌很少同时出现两种病理类型。

## 五、临床表现

肺癌早期的临床表现变化很大。患者常因为出现原发性肿瘤、纵隔疾病、远处转移或者副肿瘤综合征的症状而引起临床医师的注意(表97-2)。在进展期的患者中，可表现为食欲下降、体重下降、乏力或者疲劳的全身症状。肿瘤本身的症状决定于肿瘤的位置：中央型或周围型。中央型可以出现咳嗽、呼吸困难、声嘶、喘鸣、咯血和阻塞性肺炎。肺上沟癌可以出现肩痛、臂痛或者臂丛病，或者Horner综合征。周围性损伤可能导致胸膜性胸痛，提示可能累及胸膜。纵隔病变的症状包括累及左侧喉返神经引起的声嘶，右侧肿瘤或者相关的淋巴结病导致的上腔静脉阻塞。少见的症状包括食管阻塞导致的吞咽困难、心脏压塞导致

表 97-2 肺癌的临床表现

| 局部 | 胸内扩散 | 胸外扩散 | 副肿瘤性 |
|---|---|---|---|
| 咳嗽 | 胸壁疼痛 | 腹痛 | 杵状指 |
| 胸痛 | 吞咽困难 | 骨痛 | 库欣综合征 |
| 呼吸困难 | 声音嘶哑 | 头痛 | 高钙血症 |
| 咯血 | 胸腔积液 | 黄疸 | 肥大性骨关节病 |
| | 上腔静脉阻塞 | 淋巴结肿大 | 兰伯特-伊顿综合征 |
| | | 瘫痪 | 抗利尿激素分泌异常综合征 |
| | | 癫痫发作 | |

的低血压。虽然有时候出现心包积液,并导致严重的呼吸困难和难治性低血压,但直接累及心包非常少见。累及膈神经可导致同侧膈肌麻痹,最常见的表现是在胸部 X 线平片上可见累及的横膈抬高。

肺癌转移也很常见。转移的部位包括颅脑、胸膜腔、骨、肝、肾上腺和对侧肺部。由于超过一半的患者可出现转移的表现,早期出现转移部位相关的症状很常见,特别是那些腺癌和小细胞肺癌的患者。

## 六、副肿瘤综合征

虽然肺癌与各种各样的副肿瘤综合征相关,但是以副肿瘤综合征为表现却不常见。除了高钙血症和肺性肥大性骨关节病与鳞癌相关外,其他都与小细胞肺癌相关。这些包括抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)、库欣综合征和各种神经疾病的综合征,如 Eatouan-Lambert 肌无力综合征、脑炎、亚急性感觉神经病、眼阵挛和肌阵挛、小脑变性和边缘系统变性。在进展期肺癌中,高凝状态导致深静脉血栓很常见,特别是腺癌。肺癌也偶尔在皮肌炎或者膜性肾小球肾炎的病人中被诊断。

## 七、诊 断

在肿瘤分期前诊断明确,鉴别 SCLC 和其他 NSCLC 非常必要。在长期吸烟者中,常见症状如咳嗽和呼吸困难发生变化,常提示我们进行胸部 X 线检查,如果 X 线异常,则需更深入的评估。因良性和其他恶性的病变在影像学上相似,所以确定组织类型非常重要。根据肿瘤位置,可以通过痰液细胞学检查、纤维支气管镜或者经皮肺活检来取得病理结果。

痰液细胞学检查是经济和简易的诊断方法。在支气管内的病变如小细胞肺癌和鳞状细胞肺癌中,这种方法收益很大,但是对于腺癌和大细胞肺癌来说,则收益甚小。细胞学的假阳性率小于 1%,但是假阴性率是 41%~43%。细胞学标本是恶性的结果 90%是准确的;但鉴别组织类型则不那么准确,常常可见细胞学结果和支气管镜与细针活检标本的组织类型不一致。

相反,纤维支气管镜可直视支气管树,并且可以通过支气管毛刷、灌洗和肉眼可见的肿物的活检而获取组织标本。老年人能够很好地耐受纤维支气管镜,年龄不该作为支气管镜的禁忌证。对于肉眼不可见的肿瘤,中央型肺癌的毛刷和灌洗成功率大约是 75%,而周围型肿瘤可达到 55%。因此,通过纤维支气管镜,小细胞肺癌和鳞癌比腺癌和大细胞肺癌更容易诊断。

经皮细针穿刺肺部病变成功率很高(大于 85%),组织学类型的准确性很高。这是周围型病变和无外科开胸手术指征的病变很有效的诊断方法。经皮细针穿刺的风险是出现医源性气胸,但只有大约 5%的患者需要胸导管。经皮细针穿刺同样应用于转移性病灶如锁骨上淋巴结、肾上腺和肝的组织活检。对于典型的孤立并可外科切除的病灶,如果应用经皮肺穿刺活检来诊断,可能需要数次甚至直到开胸手术才能诊断。因为这种病变不可能因为首先进行了经皮穿刺而改变治疗方案。在胸腔积液的病人中,细胞学检查是获取标本的方法,结果不能明确诊断,若是胸膜病变,进行胸腔镜下活检也可以获得活检标本。其他的方法还有纵隔镜下取组织活检。

1. **分期** 诊断肺癌后,应该评估患者的区域

淋巴结扩散或者远处器官转移的情况。进行准确的肺癌分期与预后相关，同时也是选择最佳理想治疗效果的决定因素。NSCLC 分期是 TNM 分期，这个分期包括原发肿瘤的累及程度(T)，淋巴结累及的程度(N)和是否存在远处转移(M)。虽然 TNM 分期可被应用于 SCLC 分期，但它易于早期转移，由此产生一个更实用的分期方法，这个分期把小细胞肺癌分为局限期或者广泛期。局限期定义为包绕在单独的和可耐受的放射治疗范围内的肿瘤，而任何扩散到局限期以外的部位的肺癌都称为广泛期。

在肿瘤转移的评估中，病史和体检是重要的部分，包括肝功能检查。胸部 CT 可以了解原发肿瘤和纵隔淋巴结的情况。腹部 CT 明确肝和肾上腺情况。胸部和腹部 MRI 并不能改善分期的准确性。所有 SCLC 病人和部分 NSCLC 病人都应行头部 CT 或头部 MRI 扫描，包括准备接受放化疗的Ⅲ期患者和有神经症状的患者。同样的，只在有骨转移症状、碱性磷酸酶增高或者高钙血症的患者中建议行放射性核素骨扫描。无症状的患者进行骨扫描收益很小。其他应用于肺癌分期的侵入性手段包括纵隔切开术和电视辅助胸腔镜。

2. 代谢性分期　应用 CT 扫描的非侵入性手段确定肿瘤的分期不能准确地确定疾病转移的存在。解剖分期决定于淋巴结的大小，如果这些淋巴结肿大，病理检查会有阳性结果。另外一方面，CT 扫描可能会忽视已出现转移的正常大小的淋巴结。在一个 102 例病人的病例分析中，报道 CT 扫描对于淋巴结的纵隔分期的敏感性为 75%，特异性为 66%。有大规模的 meta 分析报道，CT 扫描的全部敏感性和特异性分别是 60% 和 77%。在这种情况下，金标准是使所有有着潜在可切除肿瘤病变的病人去接受侵入性的操作如纵隔镜、纵隔切开术和电视辅助胸腔镜。随着正电子发射断层扫描(PET)的出现，无论什么时候怀疑纵隔或者别的地方有隐匿的转移病灶，现在都可能应用代谢性分期。PET 是基于肿瘤细胞有着葡萄糖的高代谢的原理而应用氟代脱氧葡萄糖(FDG)作为示踪剂。FDG，是一种用正电子发射器标记的葡萄糖替代物，聚集并限制在肿瘤细胞中，不能沿着正常的途径代谢。PET 扫描器收集 FDG 的组织分布情况。在计算机的图像中可以容易地观察到肿瘤细胞中的高浓聚。尽管有一些限制，但 PET 扫描比 CT 扫描更加敏感(91%)和特异(86%)。

目前，美国临床肿瘤学会(ASCO)建议在胸部 CT 上没有转移证据的患者中应用 FDG-PET 扫描；而且，由于 FDG-PET 扫描的高阴性预测值可大于 90%，CT 扫描中没有纵隔淋巴结肿大的和那些 FDG-PET 中摄取没有增高的患者不需要进一步的纵隔镜的检查。

60%～70%的 SCLC 患者出现症状时已经是广泛期疾病。

## 八、预后因素

对于所有的肺癌病人来说，最重要的预后因素是疾病的程度(分期)和体力状态，体力状态常常使用 Zubrod 或者 Karnofsky 评分。简单地说，可活动的病人(Zubrod 评分在 0 分、1 分和 2 分，或者 Karnofsky 评分在 70%或者更高的情况)比卧床病人生存期更长。对于 NSCLC 的病人来说，进展期疾病分期和近 6 个月体重下降大于 10%都提示预后不好。对于 SCLC 病人来说，广泛期、男性、年龄增长、乳酸脱氢酶增高、血清碱性磷酸酶增高和低钠血症都提示预后明显不好。

## 九、非小细胞肺癌的治疗

1. Ⅰ期(T1N1，T2N0)　Ⅰ期的病人最佳的治疗是手术切除，以达到治愈的目的。合适的病人标准的手术操作至少包括肺叶切除。尽管进行了手术，临床分期ⅠA 期和 38%的ⅠB 期的 5 年总生存率大约是 60%。目前的研究不建议在手术切除病灶的 NSCLC Ⅰ期患者中进行化疗。

在医疗上不适宜进行治愈性手术切除的病人中，初期给予放疗的治愈率约为 25%。在有并发症并手术风险高的老年病人中，常给予放疗。有研究报道，年龄大于 70 岁的老年人，病灶直径小于 4cm，且可切除。由于医疗上不能手术或拒绝手术，治愈性的放射治疗的 5 年生存率相当于那些病史相当的年龄相仿的对照组患者，而对照组都进行了治愈性的手术切除。两个最大规模的回顾性放射治疗的病例研究发现，给不能手术的患者进行局限性的放射治疗，他们的 5 年生存率达

到10%～27%。这两个研究都发现T1N0的肿瘤预后更好，5年生存率达到60%～32%。放射治疗的初始治疗量大约6000cGy。详细的放射治疗计划需要制定精确的目标量，避免造成重要的正常结构的损害，以取得理想的治疗效果，同时还包括刺激器的应用。而对于因为各种合并症不能手术的局部病变较小的患者，选择立体定向放射外科手术治疗越来越普及。不能做肿瘤手术的病人的其他选择是进行病灶的楔形切除，但是尽管已经达到手术边缘病理阴性，但局部复发率仍然非常高。

2. Ⅱ期（T1N1，T2N1，T3N0） Ⅱ期患者也应该接受治疗性的外科切除手术。这类外科手术标准的治疗方法是进行肺叶切除或者肺切除，但5年生存率比Ⅰ期要更差，为39%～55%。目前正进行着各种努力来改善治愈率，包括使用术后辅助放射治疗或者化疗。在一个大型的早期肺癌的辅助放疗的随机试验中，尽管局部复发率减少，但是并不能减少患者的总生存率。另一个大型的随机临床试验的Meta分析发现在治疗性手术切除后进行辅助化疗会使病人的生存率下降。顺铂为基础的辅助化疗可以改善术后的Ⅱ期NSCLC患者的生存率。

对于不能手术但残余肺功能充分的Ⅱ期患者可考虑进行放射治疗。在有良好体力状态的患者中，如果完成一程治疗性的放射治疗，3年生存率可能达到20%。到现在为止，最大的回顾性研究显示，152例不能手术的NSCLC患者在接受最佳的放疗治疗后，5年全部生存率可能达到10%，但是44例T1的肺癌病人达到60%的准确的无病生存率。这个回顾性的研究也提示放射治疗剂量大于6000cGy也可以提高无病生存率。

3. Ⅲ期（T3N1，T1-3N2） ⅢA期的肺癌类型多，可分为主要的三种：偶然性ⅢA期、潜在可切除性ⅢA期和肿瘤较大或者不可切除性ⅢA期。在开胸术中，偶然诊断的ⅢA期病人应该接受辅助化疗。这种情况下应用辅助放疗效果不明确。北美一个大型的多中心研究发现，在病灶可切除的Ⅲ期NSCLC的病人中首先进行放化疗，然后进行手术并不能改善生存率。但是，在累及局限的纵隔淋巴结和肺功能良好且可能仅仅需要肺叶切除（非肺切除）的病人中，在外科手术切除后可能需要考虑新辅助放化疗。对于那些肿瘤体积较大的纵隔淋巴结肿大患者，目前建议的治疗是联合放化疗，最好同时进行。对于体力状态差的病人则建议化疗和放疗连续进行或者单独进行其中的一种治疗。

4. ⅢB期（T4N0，任何一种TN3） 达到T4的程度的ⅢB期肺癌，除了恶性胸腔积液以外，也可能进行治疗性的外科治疗。累及对侧纵隔和锁骨上淋巴结无法进行手术，而应给予化疗和放疗。ⅢB期的NSCLC患者和恶性胸腔积液患者不可治愈，治疗方案与Ⅳ期相同，仅仅使用化疗。

5. Ⅳ期（任何T，任何N，M1） Ⅳ期NSCLC主要是化学治疗（表97-3），与最好的支持治疗相比，可以改善生存率。这种情况的联合化疗的随机临床试验经典的结果包括应答率约30%，中位生存期8～9个月，一年生存率35%。一个随机临床试验近期表明，贝伐单抗（一种血管内皮生长因子抑制药）联合标准化疗后可改善生存率，中位生存期大于12年。但是，早期研究表明，它可能增加中央型局部肿瘤鳞癌和既往有咯血病史的病人出现致命性咯血的风险。因此，在没有这些危险因素的Ⅳ期NSCLC病人中，联合贝伐单抗进行化学治疗已经成为标准化的治疗。由于Ⅳ期不可治愈，但每个出现NSCLC转移的病人都可能发展到进展性疾病。某些随机试验已经表明二线治疗可以改善生存率。目前正在研究一些分子靶向治疗。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制药如吉非替尼和埃罗替尼，已经在那些从未吸烟的NSCLC患者的治疗中得到显著疗效。有随机试验显示，在那些初始治疗后病情仍进展的进展期非选择性（吸烟者和非吸烟者）NSCLC病人中，

**表97-3 非小细胞肺癌的常用化疗药物**

| 一线药物 | 二线药物 |
|---|---|
| 铂类药物 | 多西紫杉醇 |
| 顺铂 | 培美曲塞 |
| 卡铂 | 埃罗替尼 |
| 紫杉烷类 | |
| 多西紫杉醇 | |
| 紫杉醇 | |
| 吉西他滨 | |
| 长春瑞滨 | |

埃罗替尼比最好的支持治疗能更好地改善生存状况。这种情况下目前得到批准的治疗包括多西他赛、培美曲塞和埃罗替尼。

转移到颅脑或者肾上腺的孤立性转移灶可能有进行治疗性手术切除的指征。

放疗在减轻 NSCLC 如气管、食管或者气管压迫的局部症状,骨或脑转移、疼痛、声带麻痹或者咯血这些症状方面起了很大的作用。在一些病例中,支气管内的激光治疗和(或)短程治疗已经被应用来减轻远端的阻塞病变。这些治疗措施在维持病人的生存质量方面非常重要。对于一些可同时表现为可切除的肺部肿瘤原发病灶和孤立的脑转移病灶的少见肿瘤,应进行原发的肿瘤切除以及合适的术后化疗和(或)原发肿瘤部位的放射治疗,或者每日 180～200cGy 的术后全脑放射治疗以避免对正常脑组织的毒性作用,已经有指征进行孤立的脑部病变的手术切除。

年龄常常可以伴随着骨髓储存功能减少、肾功能下降和各种合并症的增加。因此,老年人接受的治疗往往不那么积极,并且常常被排除在临床试验之外。但是,有一些回顾性研究表明,这些病人接受化疗往往比最好的支持治疗收益更多。近来的研究表明,年龄本身并不能作为肺癌的治疗方案的决定性因素。有着良好体力状态和没有显著合并症的老年人应该给予积极的治疗,包括外科切除手术、放化疗和合适的联合化疗。

## 十、小细胞肺癌

SCLC 是侵袭性最强的一种肺癌,如果没有治疗,中位生存期只有 6～12 周。虽然最初对放疗和化疗都很敏感,但是疾病复发却很常见(表 97-4)。近 30 年来,联合使用铂类和依托泊苷仍然是标准的治疗方式。

表 97-4 小细胞肺癌的化疗

| 一线 | 二线 |
|---|---|
| 顺铂和依托泊苷 | 托泊替康 |
| 卡铂和依托泊苷 | 伊立替康 |
| 顺铂和伊立替康 | 吉西他滨 |
| 环磷酰胺、多柔比星和长春新碱 | 口服依托泊苷 |
| (CAV) | CAV |

局限期的小细胞肺癌经典的治疗是使用顺铂、依托泊苷,并且同时进行胸部放疗。在小细胞肺癌中,放疗非常有效。早期的研究者曾经对胸部放疗联合全身化疗表示质疑,但是随机试验已经表明在局限期进行化疗同时给予放疗可以改善生存状况,并且并未带来不能接受的毒性反应。如果在化疗的前几个周期进行放疗,这种疗效将会更加显著。有 Meta 分析表明,在局限期的 SCLC 的病人中,单独给予化疗和化疗联合胸部放疗相比,后者的生存状况改善明显。顺铂和依托泊苷对胸部器官无不良反应,而且可以同时进行胸部放疗,大大地取代了环磷酰胺、多柔比星和长春新碱的地位。只有在局限期 SCLC 表现为周围性肺部结节而被认为是 NSCLC 时,才进行手术切除治疗。这些患者也要进行下一步的全身化疗,可联合或不联合胸部放疗。另外一方面,广泛期的患者常常需要接受四个疗程的依托泊苷加上顺铂或者卡铂。

联合化疗的疗效非常高,广泛期达到 75%～80%,局限期达到 85%～95%,完全应答分别达到 20%～25%和 50%～60%。标准的疗程是四到六个。广泛期的中位生存期是 7～10 个月,局限期是 14～20 个月。局限期的病人 2 年生存率为 20%～30%,广泛期的 2 年生存率是 5%～10%。

SCLC 易于向脑部转移。局限期在接受化疗病情得到控制后在未来的 2～3 年发生脑转移的风险是 60%。脑部常常是小细胞肺癌转移的唯一的位置。剂量为 2400cGy 的预防性颅脑放射(PCI)可以减少 50%脑部出现临床可见病变的风险。一项在完全缓解的病人中评估 PCI 的价值的七个随机试验做的 Meta 分析报道,PCI 可以改善脑部复发、无病生存和全部生存率。3 年全部生存率可以从 15%改善到 21%。PCI 现在已经成为对胸部放疗和全身化疗完全应答的局限期患者的标准治疗。近期欧洲的研究发现,广泛期的患者接受化疗后达到很好的效果或者稳定后给予 PCI 可以提高将近 2 倍的 1 年生存率。

二线的标准治疗是拓扑替康,其与 CAV 疗效相当,但是不良反应少。病情未进展间期大于 3 个月的病人称做化疗敏感,也更可能对二线治疗有效。一线治疗中从最后一疗程开始的 3 个月

内无初始反应或者进展的病人称为化疗耐药，且对目前的化疗药物有效率很低。

有些内科医师因为顾虑到在老年人中联合化疗可能会增加化疗的不良反应而没有应用联合化疗。直到最近，口服依托泊苷因为耐受良好，并且疗效好，而在 SCLC 中作为单药使用，全部应答率达到 79%，完全应答率是 17%。但是，医学研究理事会肺癌工作组和伦敦肺癌研究组进行了研究，对单药依托泊苷和标准联合化疗进行了比较。这两个试验都发现口服依托泊苷与标准的联合化疗相比没有带来更大优势，相反，它可能比标准的联合化疗的应答率更小、生活质量更差、生存率更低。

## 十一、特殊的情况

1. *Pancoast(上沟)肿瘤*　Pancoast 肿瘤是发生在肺尖和沟上周围的肿瘤。它们是一种独立的类型，有着局部的侵袭性，并且不易于向远处转移。典型的症状是肩痛，并放射至肩胛骨边缘的脊椎旁疼痛和手臂疼痛。这种肿瘤扩散至胸腔入口处，它们侵犯交感神经干和星状神经节，从而导致 Horner 综合征。由于肿瘤相对局限，没有远处转移，则治疗局部化，并有着治愈的可能，特别是 T3N0。有一些病人可以仅仅接受放疗，术前或术后的放疗或者仅仅是手术(在一些高度选择的病例中)是可能治愈的，5 年生存率是 20%或者更高。联合化疗并同时进行放疗可以得到最好的疗效。在这个区域有着更具侵袭性的肿瘤或真正的 Pancoast 肿瘤的病人，预后更差，常常不能从初始的外科治疗中获益。放射治疗后进行手术治疗可进一步确定放疗的疗效，同时可进行坏死组织的切除。

2. *胸壁肿瘤*　部分肿瘤体积较大，直接侵犯胸壁，在肿瘤完全切除后可长期生存。标准的治疗包括了手术、放疗、手术联合放疗以及化疗联合其他治疗。

3. *上腔静脉综合征*　约 80%的上腔静脉综合征是由于恶性肿瘤和肺癌引起的，特别是小细胞肺癌占了大部分。上腔静脉综合征主要表现为面部和颈部的水肿以及颈部和躯干上部静脉扩张。部分人认为这需要急诊处理，但实际上，只需要尽快处理。如果病人条件允许，应该迅速确定组织类型(如上所述)，随后给予合适的治疗。如果病人明显地恶化，应该给予紧急放射治疗，接着行进一步诊断。

4. *孤立的脑部转移病灶*　原发性 NSCLC 病变切除后出现孤立的脑部转移病灶或者没有颅外肿瘤的病人，在脑转移病灶手术切除后和术后全脑放疗后，可延长无病生存的时间。在这种情况下，如果脑部转移灶不能切除，则应当给予放射外科手术。由于长期生存的可能性较小，放射治疗的剂量应当使用传统的方法，每日剂量 180～200cGy，而应当避免更短时间内应用更高剂量的方案(低分割方案)，因为这样的方法可出现更高的毒性作用。不适合手术切除治疗的病人，包括老年人都应当接受传统的全脑放疗。部分体力状态良好的病人和转移灶小的病人可以考虑立体定向放射治疗。大约一半的病人接受了手术切除和术后辅助放疗都可能出现脑部病变的复发，其中部分病人适合接受其他的治疗。在那些体力状态好，并且在颅脑外没有进展性的转移病灶的病人，建议重复手术或者立体定向放射手术。对于大部分病人来说，可以考虑联合放疗，这种姑息治疗的效果非常有限。

## 十二、支持治疗

所有的肺癌治疗都可出现不同程度的不良反应，所以，支持治疗已经成为肺癌治疗非常重要的方面。不管病人是否接受手术、放疗还是化疗，他们的营养状态都会下降。这种情况在老年人以及接受了联合治疗中的病人中更加明显。因此，这种病人接受合适的营养支持势在必行。临床营养师应该在肺癌的早期治疗介入。许多病人由于是进展期而往往出现食欲下降和消瘦。这些病人应给予甲羟基孕酮或者泼尼松，这些药物在这种情况下是有益的。

全身化疗的两大不良反应是恶心和呕吐。顺铂是肺癌化疗药物中最常见的药物，易于引起呕吐，但是，使用预防性剂量的地塞米松和 $5HT_3$ 拮抗药(奥坦西隆和格雷司琼)后，现在很少出现严重的恶心和呕吐。即使是延迟性的恶心和呕吐也可以用地塞米松和劳拉西泮控制。所有病人在治疗恶心和呕吐时，都应该很好地水化。在那些接受胸部放射治疗，无论是否联合全身化疗的病人

中，黏膜炎也很常见。这种情况常常使用阿米斯丁作为辅助药物，但它对食管炎无效。

原发疾病所导致的感染或者是化疗后出现骨髓抑制所导致的感染都应当使用合适的抗生素进行积极治疗。在部分病人中应用集落刺激因子可减少中性粒细胞减少的严重程度和持续时间。目前，在发生中性粒细胞减少性发热的高危老年人群中使用集落刺激因子已得到美国临床肿瘤协会的支持。

贫血是全身化疗病人的主要问题之一。那些同时接受放射治疗的病人更容易出现贫血的症状。许多研究已经证明，化疗所带来的虚弱和乏力并不影响生活质量，这种症状是可以通过纠正贫血来改善的。重组红细胞生成素现在已经广泛应用于这类病人，并且已经取得显著的效果。

疼痛控制可能是肿瘤病人的支持治疗最重要的方面(见第 53 章)。所有出现疼痛的病人都应当给予合适的控制疼痛的药物。长效的麻醉类镇痛药、联合治疗爆发痛的短效药物以及辅助药物如非甾体抗炎药物和阿米替林的应用可以提高生活质量和改善体力状态，并维持很长时间。

诊断肿瘤给病人和其家人的精神状态造成很大的影响。心理问题、经济问题和家庭压力应当得到医生、护士、社会工作人员和营养师这样一个团队的最佳处理。肿瘤现在已经成为一个涉及多学科的疾病，各成员的合作和交流必不可少。

## 参考文献


[1] Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA. 2007; 297:953-961.

[2] Beckels M, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiological evaluation of patients with lung cancer being evaluated for resectional surgery. Chest. 2003; 123:105S-114S.

[3] Berlangeri SU, Scott AM. Metabolic staging of lung cancer. N Engl J Med. 2000; 343:290.

[4] Dosoretz D, Katin MJ, Blitzer PH, Dosoretz D, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 24(1):3.

[5] Furuta M, Hayakawa K, Katano S, et al. Radiation therapy for stage I-II nonsmall-cell lung cancer in patients aged 75 years and older. Jpn J Clin Oncol. 1996; 26(2):95.

[6] Gridelli C. Lung cancer in the elderly. J Clin Oncol. 2007; 25:1898-1907.

[7] Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. Lancet. 2000; 355:479-485.

[8] International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med. 2006; 355:1761-1763.

[9] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57:43-66.

[10] Johnson DH. Small-cell lung cancer in the elderly patient. Semin Oncol. 1997; 24:484.

[11] Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, et al. Small cell lung cancer: have we learned anything in the last 25 years? Oncologist. 2007; 12(9):1096-104.

[12] Lee-Chiong TL, Jr, Matthay RA. Lung cancer in the elderly patient. Clin Chest Med. 1993; 14(3):453.

[13] Makrantonakis PD. Non-small cell lung cancer in the elderly. Oncologist. 2004; 9:556-560.

[14] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest. 1997; 111(6):1711.

[15] Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. N Engl J Med. 2005; 352:2714-2720.

[16] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell-lung cancer. N Engl J Med. 2002; 346:85-91.

[17] Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. N Engl J Med. 1987; 316(15):912-918.

[18] Pfister DG et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol. 2004; 22:330-353.

[19] Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy

in completely resected nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol.2005;23:3270-3278.

[20] Robinson LA et al. Treatment of stage Ⅲ A non-small cell lung cancer.Chest.2003;123:202S-220S.

[21] Sandler A,Gray R,Perry MC,et al.Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.N Engl J Med.2006;55:2542-2550.

[22] Shepherd FA, Amdemichael E, Evans WK, et al. Treatment of small-cell lung cancer in the elderly.J Am Geriatr Soc.1994;42(1):64-70.

[23] Shepherd FA,Rodrigues Pereira J,Cluleanu T,et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer.N Engl J Med.2005;353:123-132.

[24] Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner.Lancet.1998;351:1242-1245.

[25] Spira A,Ettinger DS.Multidisciplinary management of lung cancer. New Engl J Med. 2004; 350: 379-392.

# 第98章 胃肠道恶性肿瘤

原著 Nadine A. Jackson, Peter C. Enzinger
译者 吴本俨 李婷婷



## 一、引 言

胃肠道恶性肿瘤是60—80岁人群的主要疾病。发病率和病死率随年龄的增长而升高(图98-1,图98-2)。很多老年人同时患有很多相关疾病,最终导致肿瘤的发生。本章主要探讨胃肠道恶性肿瘤的流行病学、临床表现以及针对老年患者的个体化治疗。

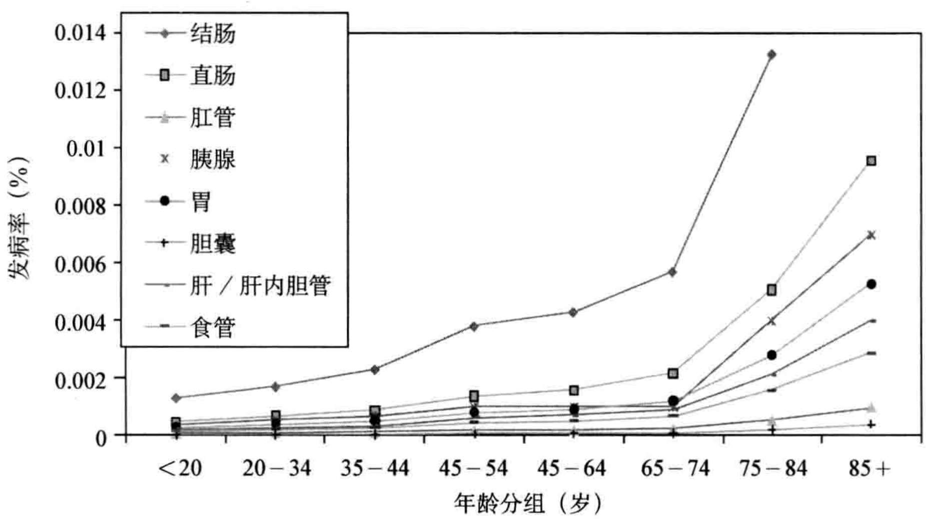



图98-1 2003年美国数据统计不同年龄组胃肠道恶性肿瘤的发病率(2000—2003)

一般来讲,老年胃肠道恶性肿瘤患者的临床表现和年轻患者相似。尽管胃肠道肿瘤的治疗方案主要适用于年轻患者,长久以来,很多经验已证明,类似的方案对老年患者也同样安全有效。由于胃肠道恶性肿瘤最高发于结肠和直肠,因此很多报道老年患者的文献大都集中于这两个部位,而胃肠道其他部位肿瘤的治疗信息则极其缺乏。本文以美国胃肠道恶性肿瘤的发病率为依据。

## 二、结直肠癌

在美国,结直肠癌约占所有新发肿瘤的10%,其所致死亡率占肿瘤相关死亡的10%。事实上,60—79岁男性中,结直肠癌的死亡率高于前列腺癌;80岁以上的女性中,该病死亡率高于乳腺癌。2008年预计新发108 070例结肠癌和40 740例直肠癌。结直肠癌在40岁以下人群的发病率为0.07%,而女性到70岁左右增至4.3%,男性则增至4.8%。尽管结直肠癌的5年生存率(66%)在65岁以下人群和65—74岁人群相同,在75岁以上人群却下降至60%(图98-3,图98-4)。

7项研究中有6项研究显示,局限化进展期结肠癌从症状出现至确诊时间,老年患者与年轻患者相同。随机研究也显示,老年患者和年轻患

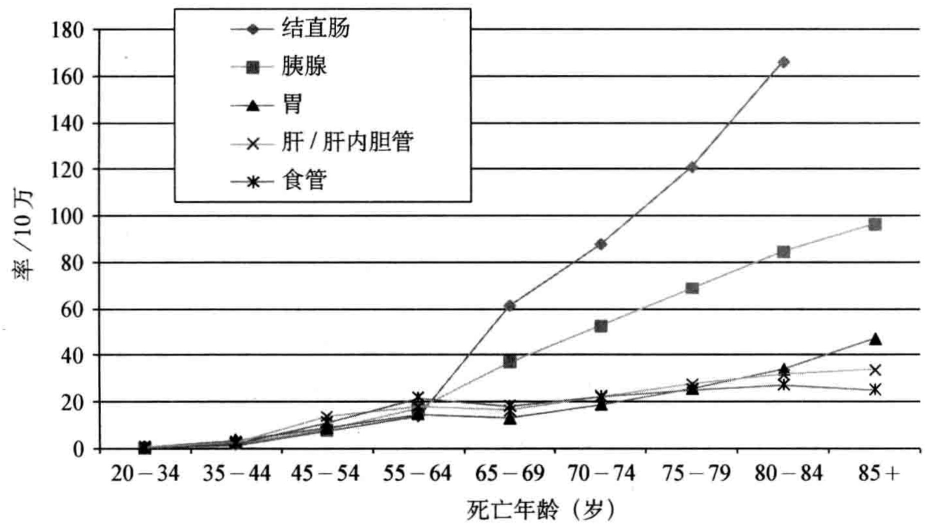



**图 98-2　不同年龄组胃肠道恶性肿瘤的死亡率（2000－2003）**

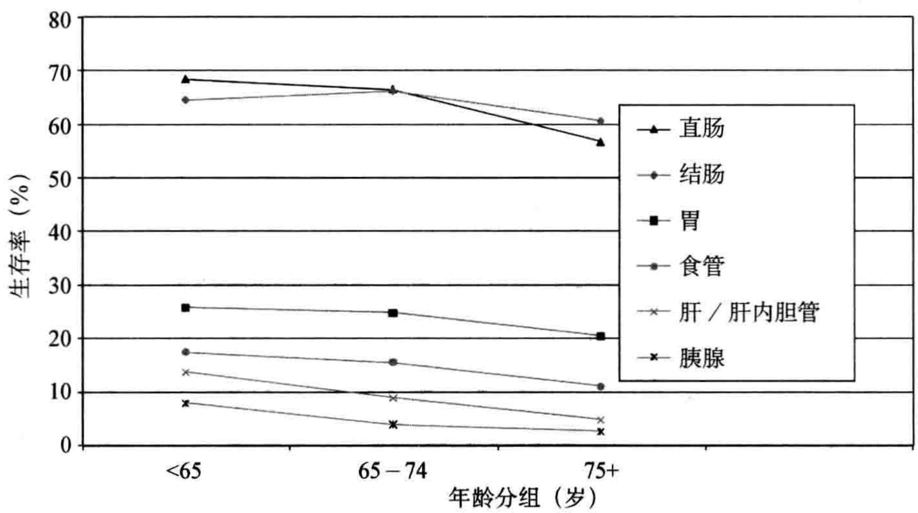



**图 98-3　不同年龄组胃肠道恶性肿瘤的 5 年生存率**

者肿瘤相关的临床表现和发病率大致相同，但老年患者肿瘤相关的体重减轻似乎更明显。同时，其右半结肠（以中轴算起）的发病率高，梗阻及穿孔的发生率也较高，从而导致老年患者临床表现更急，围术期死亡率更高。

有研究发现老年患者的总体生存时间较短，但如果将非肿瘤死亡排除在外的话，这种差异将不明显。事实上，很多结直肠癌患者死于自身的基础疾病。SEER 对 29 733 位 67 岁以上结直肠癌患者的调查显示，患充血性心力衰竭、COPD、糖尿病导致的死亡分别为 9.4%、5.3%和 3.9%。

1. *结直肠癌的危险因素*　和年轻人一样，大部分老年人没有明确发生结直肠癌的危险因素。由于老年患者多在 65 岁以前确诊，一些遗传病如家族性腺瘤性息肉病或遗传性非息肉性结肠直肠癌对其诊断影响不大。局限性前列腺癌患者接受放射治疗的肠段发生肿瘤的风险增加了 70%，通过结直肠癌的多次筛查可进一步提高检出率。

2. *结直肠癌的化学预防*　研究称很多食品和药品有预防结直肠癌的作用。其中关于阿司匹林的研究最多，长期服用阿司匹林能够明显降低结直肠癌的发病率（相对风险 0.56～0.68）。

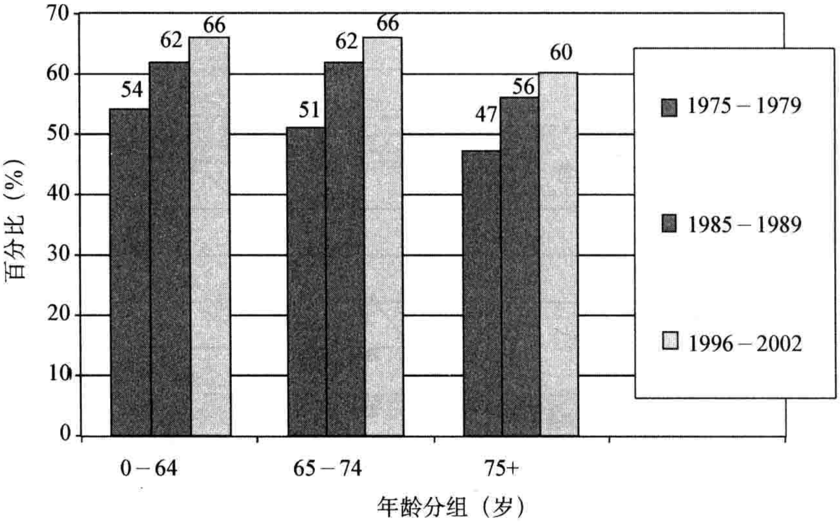



图 98-4 不同年龄组结直肠癌的 5 年生存率

至少两项前瞻性研究显示，绝经期妇女应用雌激素能够将罹患结直肠癌的风险降低近30%。然而，一项针对绝经期妇女的大规模随机化研究发现，补充雌激素还会增加罹患冠心病、乳腺癌、血栓性疾病和一些早期死亡率较高疾病的风险，从而限制了雌激素作为结直肠癌预防药物的应用。

最近有报道称，“他汀”类降胆固醇药物能明显降低结直肠癌的发病率。服用 5 年以上该类药物的人群结直肠癌的发病率是没有服用他汀类药物人群的一半。

3. 结直肠癌的筛查　70 岁人群中有一半左右患有结肠腺瘤性息肉。腺瘤性息肉经过 5～10 年的时间可能会转变成恶性肿瘤，如果在转化前通过大便隐血、钡剂造影、直肠或乙状结肠镜检查及时将其去除，患结直肠癌的危险性将降低50%～90%。3 项随机化试验显示，连续 8～18 年的例行便隐血检查能够将结肠癌的死亡率降低15%～20%。老年患者(10%～16%)死亡率降低的幅度比年轻患者(19%～23%)略小。

病例对照研究显示，内镜检查并摘除息肉能够将结直肠癌的发病率和死亡率降低 50%～80%。但是，随着年龄的增长，筛查的范围也逐渐缩小。结肠镜灵活性大，镜下视野宽，对老年患者肠内赘生物的诊断有特殊意义，但和乙状结肠镜相比，其肠穿孔的发生率也有所增加(OR 1.8)。随着年龄的增长，并发症逐渐增多，肠穿孔发生率也逐渐增加。因此对老年人结直肠癌的筛查需要个体化的选择筛查方法。

美国结直肠癌高危人群中，能够参加定期筛查的比例很小，因此，医疗保险机构为所有的参保人员提供支持，以完成大便隐血、乙状结肠镜、钡剂造影、结肠镜检查。这样，便隐血检查“一年筛查率”和“内镜 5 年检查率”均有所提高，65 岁以下人群从 20%增加到 37%，65 岁及以上人群从26%增加到 48%。

很多老年人为健康考虑，愿意定期行结直肠癌筛查。尽管癌前疾病和结直肠癌在老年人群中高发，但是到了一定年龄，筛查能否终止肿瘤的发生还存有疑问。在美国，80 岁人群的平均寿命女性延长了 8.6 年，而男性则延长了 6.7 年。对于85 岁人群的平均寿命，女性则延长了 6.7 年，男性延长了 4.7 年。当然，这种估计要随着患慢性疾病的数量、严重程度和功能状态而不断调整。当平均寿命的延长低于息肉转变为肿瘤的那 5～10 年时，可能就应该终止筛查了。

4. 早期结直肠癌

(1)结肠癌的外科治疗：结肠癌是后方交汇法部分结肠切除术的典型适应证。高龄是否对手术有影响还存在疑问。全国住院病人的样本数据库显示，1997 年有 20 862 例结肠癌患者实施了手术，80 岁以下患者的死亡率随年龄的增长而逐渐

增加，而80岁以上患者的死亡率则大幅增加(80岁以上患者为6.9%)。在澳大利亚，70岁以上的早期结肠癌患者单纯接受手术治疗的预后不良。欧洲一项调查也显示，80岁以上结肠癌患者30d发病率和死亡率均高于年轻对照组。

1997年全国住院病人的样本数据库显示，老年患者在大医院比在小医院的死亡率低：65岁以上患者分别为3.1%和4.5%($P=0.03$)。医院大小对死亡率的影响在80岁以上患者更加明显，死亡率分别为4.6%和7.3%($P=0.04$)。因此患有结肠癌的老年人最好去大医院行手术治疗。

SEER数据库(1988－2001)最近对116 995名患有结直肠癌的成年患者分析得出对老年患者不积极采取手术治疗的趋势。这项回顾性研究显示，71岁以上结直肠癌患者与年轻患者相比，只有一半人接受足够数量的淋巴结检查(至少12个淋巴结)。目前多组研究表明，淋巴结检查数量的不足与生存率低有关。这些数据显示，如果老年患者不进行积极的手术干预就更容易造成术后复发及肿瘤相关的死亡。

在美国以及世界各地，越来越多的医院施行腹腔镜下结肠切除术。随机化研究显示，患者实施此类手术与行开腹手术相比效果相当，且术后痛苦减轻，住院时间也减少1d。75岁以上人群与年轻人相比耐受腹腔镜的水平也相当。一项研究将51名在腹腔镜下行结肠切除术的70岁以上患者与102名同年龄段行开腹手术的患者对比：实施腹腔镜的老年患者总体发病率(17.6%)小于行开腹手术患者的发病率(37.3%)，提示对虚弱的老年患者行腹腔镜可降低外科手术发病率($P=0.01$)。

(2)直肠癌的外科治疗：治疗直肠癌的标准术式是行吻合或造瘘的根治切除术。Veteran机构的一项研究显示，1990－2000年实施直肠癌手术的7243名患者的术后30d病死率65岁以下为2.1%，65岁以上为4.9%($P<0.0001$)，而两组患者的5年生存率则分别为60%和48%($P<0.0001$)。法国学者回顾性研究了同时期行手术治疗的92名80岁以上患者和276名年轻患者。虽然没有统计学意义，但老年患者较年轻患者有更高的死亡率(分别为8%和4%)。在选择性外科手术中，两组的死亡率大致相当(3%～4%)。虽然年轻患者的5年总体生存率略高，但两组的5年癌症特异性存活率大致相当。

(3)结肠癌的辅助治疗：美国国立卫生研究院在1990年发表共识，认为5-氟尿嘧啶为主的辅助化疗是有区域淋巴结转移结肠癌(Ⅲ期)术后患者的标准治疗方案；而对于全切术后、有肌肉浸润、淋巴结转移的结肠癌(Ⅱ期)患者来说，术后化疗的效果还不确定。对于高复发性Ⅱ期结肠癌(如Ⅱb期-肠梗阻、穿孔或浸润邻近器官)来说，肿瘤科医生在一些辅助治疗的随机实验中也经常给予术后化疗。

老年患者接受辅助性化疗较年轻患者少。一项基于SEER数据库的回顾性群组研究显示，1991－1996年间，接受手术的Ⅲ期结肠癌患者中，55%在术后3个月内接受辅助性化疗。这个比例随着年龄的增长而大幅下降(表98-1)。在意大利的一项针对1014名Ⅱ/Ⅲ期结肠癌患者的研究也显示了同样的结果。

这种年龄相关治疗方案选择的原因还不十分确定。一项根据加州肿瘤档案机构的研究表明，结肠癌术后患者未行化疗的常见原因分别为患者拒绝、合并其他疾病和高龄，财政补贴和经济原因也是造成一些老年患者不能进一步治疗的原因；而且，一些老年患者由于担心化疗药物不同程度的不良反应，也不愿接受进一步的治疗。

一项对3351名美国患者的汇总分析显示，将Ⅱ或Ⅲ期的老年结肠癌患者以10岁为年龄段进行分层，随机分为7组来了解化疗的效果。结果显示，老年患者和年轻患者术后接受化疗的临床疗效相同，而药物毒性对老年患者显得略高，虽然没有明显的统计学差异。而美国的另一项研究则显示，这一结论不适用于75岁以上人群。

基于SEER数据库的回顾性群组研究显示(表98-2)，化疗药对老年患者有更强的不良反应。随着年龄的增长，住院接受各种化疗的患者出现的药物不良反应也不断增加。伦敦Royal-Marsden医院数据显示，70岁以上年龄患者出现严重不良反应的概率更大。

表 98-1　不同年龄晚期结直肠癌患者的化学治疗

| | 年龄 | 人数 | 治疗率 | 化疗相关毒性发生率 |
|---|---|---|---|---|
| Ⅲ期结肠癌 | 65－69 | 1261 | 78% | 7% |
| Schrag 2001 | 70－74 | 1552 | 74% | 8% |
| | 75－79 | 1492 | 58% | 9% |
| | 80－84 | 1100 | 34% | 12% |
| | 85－89 | 604 | 11% | 13% |
| Ⅱ/Ⅲ期直肠癌 | 65－69 | 367 | 60%* | |
| Schrag 2001 | 70－74 | 392 | 52%* | |
| | 75－79 | 301 | 36%* | |
| | 80－84 | 231 | 23%* | |
| | 85＋ | 120 | 12%* | |
| Ⅳ期结直肠癌 | 65－69 | 377 | 45% | |
| Sundararajan 1999 | 70－74 | 411 | 41% | |
| | 75－79 | 366 | 27% | |
| | 80－84 | 262 | 18% | |
| | 85＋ | 214 | 5% | |

* 化学治疗和放射治疗

表 98-2　年龄对 5-氟尿嘧啶不良反应的影响，基于北部肿瘤治疗中心对 1748 例晚期结直肠癌患者的汇总分析

| 最重要的不良反应 (NCICTC 级别≥3) | 年龄 | | | P 值* |
|---|---|---|---|---|
| | ＜66 岁 | 66－70 岁 | ＞70 岁 | |
| 任意 | 46% | 53% | 53% | 0.01 |
| 腹泻 | 16% | 23% | 21% | 0.01 |
| 粒细胞缺乏 | 14% | 18% | 17% | 0.23 |
| 恶心/呕吐 | 9% | 9% | 9% | 0.95 |
| 口角炎 | 13% | 18% | 17% | 0.03 |
| 感染 | 2% | 5% | 4% | 0.02 |

* P 值代表采用自由度 2 的卡方检验后三个年龄组不良反应的差别

总之，Ⅲ期结肠癌患者术后化疗的效果在不同年龄段大致相同。尽管化疗对老年患者的不良反应较大，但仍需施行化疗。

(4)直肠癌的辅助治疗：术前或术后同步放化疗能够减少肿瘤的复发率，并延长有远处转移(T3-4)或淋巴结转移直肠癌患者的生存期。尽管还没有数据显示老年和年轻患者对同步放化疗的反应有多少差异，但老年直肠癌患者还是较少行同步放化疗。

基于 SEER 数据库研究显示，1992－1996 年 65 岁以上接受手术治疗的Ⅱ期或Ⅲ期直肠癌患者的年龄与接受辅助治疗的比例呈负相关(表 98-1)。对所有病例同步放化疗能够减少 17%的死亡率，对Ⅲ期患者死亡率则能够减少 29%，而对于Ⅱ期患者死亡率的影响不大，年轻患者与上述数据相当。

(5)结直肠癌的术后监测：对所有结直肠癌术后患者进行监测已达成共识，如结肠镜、CEA 和每年一次的 CT 检查。一项对52 283名美国医疗保险参保人员的研究显示，1986－1996 年年轻结直肠癌患者更愿意行定期的内镜监测，他们首次复查内镜的时间较年老患者明显缩短($P<0.0001$)。

5. 晚期结直肠癌

(1)晚期结直肠癌的外科治疗：部分患者出现以下情况如(潜在)梗阻、出血不止或合并急需治

疗的不稳定疾病，则需行手术切除原发肿瘤。除此以外，最近一项基于 SEER 数据库的研究显示，大部分 65 岁以上Ⅳ期结直肠癌患者选择手术治疗原发癌。总体上有 72%的患者进行了针对原发癌的手术治疗。手术治疗的比例 65－69 岁年龄段为 76%，而到 80－84 岁年龄段则下降至 70%，85 岁以上年龄段更是降至 62%。

在这项研究中，全部患者的 30d 死亡率为 10%。而有报道称，老年晚期结肠癌患者预期的死亡率会更高；70－79 岁的患者可能会达到 21%，而 80－89 岁的患者则可能接近 38%。总之，随着手术技术和术后治疗水平的不断提高，老年患者死亡率将逐步降低，10 年后年轻患者和老年患者的死亡率可能会比较接近。

患有不稳定疾病或单纯肿瘤复发的老年结直肠癌患者一般会选择手术切除。纪念斯隆-凯特琳癌症中心 1985－1994 年间 128 名 70 岁以上行肝切除手术的转移性结直肠癌患者中，术后死亡率为 4%，并发症发生率为 42%，平均生存期为 40 个月，5 年生存率为 35%。这些老年患者与同期 449 名 70 岁以下行肝切除患者的病情转归大致相同。一项基于 SEER 数据库的回顾性研究显示，13 599 名 65 岁以上有肝转移的结直肠癌患者中只有 6.1%行肝切除手术，30d 死亡率为 4.3%，手术病人的 5 年生存率高于未行手术治疗的患者（分别为 32.8%和 10.5%；$P<0.0001$）。另有研究表明，结直肠癌肺转移的老年患者筛选后行手术切除，发病率和死亡率上与年轻患者大致相同。

（2）晚期结直肠癌的化学治疗：

①5-氟尿嘧啶。到 20 世纪 90 年代早期，5-氟尿嘧啶（一种胸苷酸合成酶抑制药）是晚期结直肠癌唯一有效的化疗药物。目前，大量研究表明，那些将 5-氟尿嘧啶与亚叶酸混合后制成的片剂或者添加或未添加亚叶酸的针剂对老年及年轻患者均有良好疗效，在缓解率和总体生存率上大致相同。

Folprecht 等对欧洲 22 项随机化研究进行汇总分析，研究对象均接受 5-氟尿嘧啶标准治疗，其中老年患者和年轻患者的总体生存率（年轻患者 10.8 个月，老年患者 11.3 个月，$P=0.31$）和反应率（年轻患者 20.8%，老年患者 17.6%，$P=0.14$）大致相同。所有试验组中，5-氟尿嘧啶的针剂效果优于片剂。一项针对 70 岁以上老年患者（$n=303$）和年轻患者（$n=1181$）的有关 5-氟尿嘧啶治疗有效性和药物毒性的统计荟萃分析中，也看到了类似的结果。老年组和年轻患者相比，严重嗜中性粒细胞减少症（分别为 40.4%和 33.6%）和口腔炎（分别为 10%和 4.6%）的发病率明显增加，而总体反应率（分别为 39.5%和 33.1%）和生存率（分别为 15.9 个月和 15.4 个月）大致相同。

北部肿瘤治疗组（NCCTG）进行了另一项汇总分析，1748 名晚期结直肠癌患者均给予 5-氟尿嘧啶治疗。56 岁以下和 70 岁以上患者在反应率（$P=0.90$）和总体生存率（$P=0.42$）上没有明显区别。65 岁以上患者严重毒性反应较年轻对照组高（分别为 53%和 46%，$P=0.01$）。其中，严重腹泻和口腔炎的发生有显著统计学差异。另有研究发现，5-氟尿嘧啶相关的手足干燥症高发于老年组。

②卡培他滨。作为口服的 5-氟尿嘧啶前体，卡培他滨治疗转移瘤与注射用 5-氟尿嘧啶和亚叶酸（梅奥医学中心规范）的效果相同。在对 70 岁以上转移性结肠癌患者的研究中，应用卡培他滨的总缓解率为 24%，总体生存期为 11 个月。在 70 岁以上行结肠癌切除术的患者中，应用卡培他滨和使用标准 5-氟尿嘧啶与亚叶酸的无病生存率相同，同时，出现卡培他滨相关严重毒性反应的患者仅占 12%。总体上，卡培他滨对老年患者和年轻患者效果大致相同。

③伊立替康。是拓扑异构酶 I 抑制药，是另一种转移性结直肠癌有效的药物。一项Ⅱ阶段的多元化研究表明，每周定期使用该药，65 岁以上及以下患者发生严重毒性反应的比例相同。在该药作为治疗转移性结直肠癌二线药物的实验中，采用每周和每 3 周给药两种方案。291 名患者有超过 1/3 的人超过 70 岁。年龄超过 70 岁对生存期或疾病进展时间影响不大，但与年龄小于 70 岁的患者相比，严重的嗜中性粒细胞减少症和腹泻的发生风险有所增加。

很多实验评估了伊立替康为基础的化疗对老年转移性结直肠癌患者的疗效，其中包括联合应用伊立替康、5-氟尿嘧啶片剂和亚叶酸；伊立替

康、5-氟尿嘧啶针剂和亚叶酸；伊立替康和卡培他滨；伊立替康和奥沙利铂。这些实验均显示在化疗反应性、平均生存时间和毒性程度上，老年患者和年轻患者表现一样。

④奥沙利铂。奥沙利铂是第3代铂类似物，可引发铂DNA的加合物，从而抑制DNA复制。尽管奥沙利铂在结直肠肿瘤中的作用有限，但它与5-氟尿嘧啶和亚叶酸（FOLFOX）有良好的协同作用。将70岁以上转移性结直肠癌患者随机分为四组，对应用FOLFOX后的毒性反应进行汇总分析发现，和年轻患者相比，尽管老年患者出现严重血液毒性反应的概率有所增加，但其他毒性反应、60d死亡率无明显差异。

一项针对结肠癌术后患者的随机化研究中，研究对象35%为65岁以上患者。该研究发现联合应用奥沙利铂、5-氟尿嘧啶和亚叶酸可提高患者的无病生存率；亚组研究提示老年患者与年轻患者结果类似：肝转移术后的老年患者术前应用FOLFOX化疗方案优于单纯应用5-氟尿嘧啶。在这项研究中，"FOLFOX组"的生存期相对"5-氟尿嘧啶组"或"非化疗组"总体延长2年（分别为84%、60%和23%）。

对76名70岁以上结直肠癌患者联合应用卡培他滨和奥沙利铂（CAPOX），总缓解率为41%，平均无进展生存期为8.5个月，无严重毒性反应（3%周围神经病和13%手足干燥症）的平均生存期为14.4个月。最近一项随机化研究显示，FOLFOX和CAPOX方案在有效性和毒性反应发生率上基本相同。

⑤贝伐单抗。重组的人源化单克隆抗体能与人血管内皮生长因子结合，从而减少肿瘤组织的血管分布，导致肿瘤组织缺氧、坏死。它还能降低瘤结节的组织间隙液压，使其他化疗药物更容易进入瘤细胞。有3项针对晚期结直肠癌患者的研究显示，对所有年龄段的实验组，5-氟尿嘧啶和奥沙利铂或伊立替康联合化疗时，加用贝伐单抗均能提高药物效能。还有1项研究针对65岁以上人群或一般情况不好的患者，比较5-氟尿嘧啶、亚叶酸分别单独应用和与贝伐单抗联用的效果。结果显示，贝伐单抗能明显提高其他疗效不理想患者的4个月生存率，且没有显著的不良反应。

贝伐单抗能增加动脉血栓的风险，如心肌梗死、脑卒中或外周动脉血栓。一项多变量分析显示，65岁以上患者单纯化疗发生动脉血栓的风险为2.3%，而化疗时合用贝伐单抗风险则增加至7.1%。如果患者既往有血栓，风险则增加至17.9%。然而，和单纯化疗相比，联用贝伐单抗可以阻止患者病情恶化并提高总体生存率。因此，对有动脉粥样硬化相关疾病病史的老年患者可谨慎应用贝伐单抗。

⑥西妥昔单抗/帕尼单抗。是靶向表皮生长因子受体的单克隆抗体。通过阻滞结直肠癌细胞受体使肿瘤细胞凋亡和死亡。对于广泛转移的结直肠癌患者，西妥昔单抗能使8%～11%的肿瘤显著缩小；联用伊立替康则为23%。应用此类药物最常见的并发症包括呼吸困难、四肢无力、皮疹。西妥昔单抗还可产生超敏反应。在一项对114名伊立替康、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶治疗无效的转移结直肠癌患者二阶段研究中，西妥昔单抗缓解率为9.6%，而232名65岁以下患者的缓解率为12.5%（无统计学意义）。在对化疗效果不佳的转移结直肠癌患者的随机试验中，帕尼单抗的部分缓解率为8%，肿瘤进展风险比支持治疗的患者下降46%。与西妥昔单抗相同，帕尼单抗的主要不良反应为皮疹。治疗早期出现严重的皮疹是缓解率和生存率提高的标志。

## 三、胰腺癌

在美国，2008年胰腺癌新增病例数和死亡例数基本一致（分别为37 680和34 290），5年生存率不超过5%。平均患病年龄72岁，因此绝大多数患者为老年人。胰腺癌的诊断率不高，很多老年人被误诊，而该病的恶性程度高，一经病理确诊就预示着转归不良。

*1. 局限性胰腺癌的治疗* 临床上，老年患者较年轻患者更易表现为局限性胰腺癌的方式。胰十二指肠切除术-Whipple术式是治疗早期胰腺癌唯一可能有效的方法。有足够证据证实这种术式对老年患者同样安全。例如，1982－1987年在梅奥医疗中心手术治疗的206名70岁以上患者手术合并症发生率和死亡率分别为28%和9%，平均生存时间为19个月，5年生存期为4%。在纪念斯隆-凯特琳肿瘤中心，138名70岁以上行胰腺切除术患者的死亡率为6%，并发症发生率

为45%，与年轻患者相同。而并发症引发的风险可能导致老年患者5年生存率降低(老年和年轻患者分别为21%和29%，$P=0.03$)。

胰腺全切或部分切除的患者行放化疗可能有效。最近的一项前瞻性研究评估一种核苷类似物吉西他滨的疗效，胰腺全切术后患者与对照组相比，无病时间延长，但总生存时间未获益。这项研究中部分病人的年龄高达82岁，但吉西他滨在老年患者中的疗效仍需进一步评估。

2. *晚期胰腺癌的治疗*　吉西他滨是初始治疗转移性胰腺癌的标准疗法。经过吉西他滨治疗的患者平均生存时间可达5～7个月，1年生存率可达20%。在吉西他滨的一项临床试验中，患者平均年龄62岁，有些甚至高达79岁，提示老年患者可以耐受此药。将2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷和埃罗替尼(一种表皮生长因子受体抑制药)联用可轻度提高年轻患者的生存率，而在268名65岁以上患者中却未见到类似结果。

## 四、胃　癌

胃癌死亡率居世界第二位(仅次于肺癌)。在美国，2008年新发病例数为21 500例，死亡人数达10 880例。德国一项研究表明，年轻患者较70岁以上患者更容易发生肿瘤的扩散。在日本，可能由于诊断延迟，80岁以上患者较年轻患者更易发现患有晚期胃癌。

1. *早期胃癌的治疗*　胃切除术是治疗胃癌的唯一方法。行手术治疗的患者长期生存率可达35%。一项对310名老年胃癌患者的前瞻性研究发现，老年患者对手术的耐受性和生存时间均优于年轻患者。大部分研究显示，老年和年轻患者行胃癌切除术的手术风险和死亡风险大致相当。英国的一项多中心前瞻性群组研究也指出，围术期并发症发生率和死亡率在年龄上没有显著差异。955名行食管胃切除术或胃切除术的患者中，70岁以下和70岁以上患者的发生率分别为50%和48%，死亡率分别为10%和14%。在意大利，对536名行胃癌切除术的患者研究发现，年龄是肿瘤复发的独立危险因素。

尽管尚无针对老年患者循证医学证据，一般建议早期胃癌患者行围术期化疗和术后放化疗。一项随机实验对要切除的食管、胃食管交界和胃癌进行手术前后2个周期的化疗，与单纯手术相比，可使患者平均生存期延长4个月。另一项对556名行胃切除术或胃食管交界切除术的患者研究发现，与单纯手术治疗的患者相比，辅助化疗的患者生存期延长9个月。目前尚不确定这两种治疗方式的耐受性和生存时间哪个更好。

2. *晚期胃癌的治疗*　对胃癌患者实施化疗的效果与年龄是否相关还未定论。单个药物化疗比铂类药物联合化疗毒性低，更适合老年患者。随着年龄的增长，药物肾脏清除率降低，因此铂类药物的剂量必须严格控制。用于胃癌化疗的药物包括5-氟尿嘧啶、卡培他滨、紫杉烷类和伊立替康。近期在有65岁以上患者的试验中，使用了以下方案：5-氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂联合，卡培他滨和奥沙利铂联合，伊立替康和顺铂联合，5-氟尿嘧啶、亚叶酸和伊立替康联合。亚组分析没有对老年患者的反应性和药物毒性作进一步研究。因此，是否应该对老年患者采取积极的化疗还不十分明确。小规模实验显示，对老年患者选择联合化疗方案更有益。一项对58名65岁以上胃癌转移患者的研究显示，顺铂和亚叶酸、氟尿嘧啶联合治疗的缓解率为43%，且耐受性良好。

## 五、原发性肝癌

原发性肝癌一肝细胞癌和肝内胆管癌一死亡率居世界第四位，每年导致近50万人死亡。相比之下，美国的发病率较低，2008年新发病例数为21 370例，预计死亡人数为18 410例。在美国，男性肝细胞癌的年龄发病水平较稳定(白种人70岁，黑种人55岁)，而肝内胆管癌的发病率随年龄的增长而不断提高，与性别无关。早期肝癌的风险因子与年龄无关，但日本学者研究表明，对80岁以上患者而言，门静脉血栓的形成比肿瘤的大小和数量更能提示预后。

**原发性肝癌的治疗**

老年肝细胞癌患者可选择手术切除、经动脉化疗栓塞和消融术。手术和化疗只有部分老年患者可以耐受。意大利一项研究表明，65岁以上患者的手术死亡率为8%，1年、3年、5年的生存率分别为89%、61%和45%，与65岁以下患者概率大致相同。乙醇、冷冻疗法和射频消融治疗越来越多地应用于小肿瘤和不愿进行手术的

老年患者。

在最近一项对2696名肝细胞癌医疗保险患者的回顾分析中，1992－1999年，有13%的患者行根治意向的治疗(0.9%移植，8.2%手术切除，4.1%局部消融)，4%的患者行经动脉化疗栓塞，57%的患者接受保守治疗，26%未行任何治疗。在单一病灶或病灶直径小于3cm的老年患者中，介入治疗对34%的患者效果不佳。行经动脉化疗或局部消融的患者3年存活率不足10%。

老年患者能够较好地耐受肝肿瘤切除术。欧洲学者对70岁以上和以下肝细胞癌的肝硬化患者行对照研究，结果显示手术并发症发生率和肝衰竭发生率在老年患者中相对较低(分别为23.4%和42.4%，1.6%和12.9%)。手术死亡率和5年生存率两组之间差异不明显。一般认为年轻患者肿瘤越小预后越好，但老年患者则不一定如此。中国台湾学者也持有类似的观点。

## 六、食管癌

食管鳞状细胞癌和腺癌死亡率居世界第六。在美国，食管癌并不常见，2008年新发病例数为16 470例，死亡人数为14 280例。1974－1994年食管腺癌在65－74岁的白种人中发病率明显增加，与此同时，食管鳞状细胞癌的发病率则轻度下降。老年食管癌患者流行病学特征大致相同。很多研究显示，70岁以上和以下患者在症状出现时间、组织学分布、肿瘤发生部位等临床特征上大致相同。老年患者中有50%～75%为腺癌，25%～50%为鳞状细胞癌。

Barrett食管与食管腺癌的相关性是否受年龄影响还不十分清楚。尽管有研究表明老年患者发病率更高，但也有研究显示发病率与年龄无关。食管癌的发病部位在老年患者和年轻患者中差异不大——食管末端发病率最高。早期和晚期食管癌也如此。

*1. 局限性食管癌的治疗* 大部分研究认为年龄不是食管癌手术治疗的限制因素。尽管老年患者较年轻患者出现呼吸系统和心脏系统并发症的概率更高，但并不表明手术对老年患者死亡率和生存率的影响更大。一项研究显示，将50名70岁以上患者与89名70岁以下患者对比，年轻患者术后并发症和住院死亡率分别为38%和3%，而老年患者分别为44%和0。年轻患者和老年患者的平均住院时间分别为17.9d和18.6d。出现严重术后吞咽困难和体重下降的概率在两组中大致相当。8年后存活的可能性均为20%。

另一项对60名70岁以上患者的研究表明，老年患者手术率、手术并发症和院内死亡率与年轻患者大致相同。其他研究也显示，老年患者与年轻患者的手术发生率和死亡率相当。但一项多变量分析却显示了相反的结果，食管切除术后并发症发病率和死亡率与年龄相关($P=0.002$)。对食管癌患者而言，年龄和合并症对术后死亡率有很强的提示作用。

尽管老年患者术后并发症的发生率并没有明显增加，但并发症能使患者生存率明显下降。纪念斯隆-凯特琳肿瘤研究中心对1996－2001年行食管或胃食管交界切除术的510名患者进行回顾性研究，173名65－74岁的患者中手术并发症发生率为31.8%，66名75岁以上的患者发生率为34.8%。尽管手术并发症对不同年龄患者30d存活率的影响不大，但65岁以上有手术并发症的患者1年存活率明显下降。同一中心的独立研究显示，即使并发症(贫血、心肺并发症、感染、吻合口瘘)发生率相当，80－89岁患者的死亡率也要比50－79岁患者的死亡率高3倍以上。一项对退伍军人的国家行政手术质量改进计划中，对945名患者的回顾性研究显示，经胸廓和经膈肌的食管切除术30d术后死亡率和发病率没有明显区别。上述两种术式中，年龄对死亡率都有显著影响，年龄越大手术的死亡风险就越高。在法国，一项针对胃食管交界腺癌的研究也提示年龄与手术的死亡风险相关。

尽管年龄因素不会明显影响手术治疗的比例，但一些少数人种的老年患者还是不愿行手术治疗。65岁以上的美国黑种人患者外科就诊率低，与白种人患者相比，行手术的比例只有一半(就诊率分别为70%和78%，$P<0.001$；手术率25%和46%，$P<0.001$)。

化放疗对70岁以上患者的治疗效果和年轻患者基本相同。对一般情况较好的患者，年龄对药物毒性影响不大。在纪念斯隆-凯特琳肿瘤研究中心，24名晚期食管癌患者(平均年龄77岁)行6周5040cGy放疗和5-氟尿嘧啶加丝裂霉素C

化疗，其中9名患者(38%)由于药物毒性住院治疗，3名患者不得不减量用药。16名患者临床症状减轻，随访1.2年后10名患者未复发。因此，食管切除术后老年患者可选择性行化放疗，且耐受较好。

2. 晚期食管癌的治疗　单个药物如紫杉醇类、伊立替康、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、长春瑞滨等对缓解晚期食管癌的病情有一定效果，特别适用于一般情况差且有很多合并症的老年患者。联合化疗有很多不良反应，且未对食管癌老年患者进行系统评估。一项对70岁以上患者的初步研究结果表明，每周1次联合应用多西他赛和5-氟尿嘧啶在该年龄段人群中有良好的耐受性，主要不良反应为嗜中性粒细胞减少和黏膜病。

## 七、胆囊癌

在美国，胆囊癌的发病率很低，随年龄的增长而增加，70岁左右达高峰。2008年新发病例数为19 520例，预计死亡人数为3340例。胆囊癌的临床表现在老年患者和年轻患者中差别不大。ERCP在老年患者中即使是高龄患者也有良好的耐受性，常用于胆囊癌的诊断。对126位90岁以上患者的研究中，共行ERCP147次，9.5%的患者患有恶性狭窄，总体发生率和死亡率分别为2.5%和0.7%。

**胆囊癌的治疗**

手术是治疗胆囊癌的唯一有效方法。一项日本单中心回顾性研究将54名75岁以上与152名75岁以下的患者进行对比，两个年龄段共有约58%的患者行根治性手术(不是简单的胆囊切除术)，两组的手术死亡率和生存率大致相当。研究发现，老年患者中行根治性手术比单纯行胆囊切除术的患者5年生存率高(分别为61%和14%，$P=0.01$)，但这个结果还未被随机化试验证实。

尽管晚期胆囊癌患者对化疗高度耐药，但老年患者对吉他西滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨等药物耐受性较好。一项对晚期胆道癌和胆囊癌的研究中，联合应用吉他西滨和顺铂结果显示，10名60岁以上患者和30名年轻患者在缓解率上没有区别，但老年患者出现血液毒性反应的比例较高。

## 八、肛管癌

肛管鳞状细胞癌在胃肠道恶性肿瘤中发病率最低，但治愈率最高。2008年5070个新发病例中，仅680名患者死亡。肛门癌和生殖器恶性肿瘤的危险因素是一致的。在男性同性恋人群中，HPV相关的肛管癌与年龄增长呈正相关。老年患者一般先出现不同程度的鳞状上皮增生，而鳞状上皮增生是肛管癌的癌前病变。65岁以上患者肛管癌的发病率较高，但5年生存率与性别和年龄关系不大。

**肛管癌的治疗**

从20世纪70年代开始，就出现了联合应用5-氟尿嘧啶、丝裂霉素以及放射治疗的肛管癌标准治疗方案。使用这个方案60%～73%的患者4年内不会复发也不必行结肠造口术。一项小规模研究表明，75岁以上患者和年轻患者采用这种非手术治疗方案出现并发症的概率相同，提示保留肛门括约肌的治疗方法对老年患者同样有效。澳大利亚对63名患者(其中38名60岁以上)化放疗(丝裂霉素C和5-氟尿嘧啶)的同时行保留肛门括约肌的手术治疗，局部控制率为86%，未行结肠造口术的2年生存率为83%。

65岁以上老年女性肛管癌患者放疗后发生骨盆骨折的风险增加3倍，高于同样行放疗的子宫颈癌或直肠癌患者的发病风险。因此，放疗或化疗的老年女性患者应定期行骨密度检查，必要时用双膦酸盐预防骨盆骨折的发生。

## 九、临床试验

虽然70%～75%诊断为结直肠癌的患者大于65岁，但此年龄段的患者仅有40%～48%加入NCI资助或合作的实验。过去几年中，参加研究的结直肠癌患者数量不足的问题始终存在。2000－2002年，结直肠癌患者中仅2% 65－74岁的患者和0.5% 75岁以上的患者加入NCI资助的实验，远远低于30－64岁患者4%的参加比例。这个数据不一定适用于相对少见的胃肠道恶性肿瘤。

尽管加拿大医疗保险对患者的就医费用全额报销，但老年患者参加保险的比例仍较低。这种年龄差异可能是经济原因所致，但更多的人认为

还有其他原因，其中包括社会和家庭对老年人的照顾、支持不够，医生不愿给有困难进入医院和诊所的老年人进行调查登记，医疗保险对调查治疗的普及程度不够，患者拒绝，随年龄增长而不断增加的药物剂量和发病率以及专门针对老年患者的实验较少等。

## 参考文献


[1] Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Fuchs CS, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for colorectal cancer in a population-based cohort. J Clin Oncol. 2003, 21(7): 1293-1300.

[2] Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2000, 321: 531-535.

[3] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.; for the MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006, 355(1): 11-20.

[4] Dobie SA, Baldwin LM, Dominitz JA, Matthews B, Billingsley K, Barlow W. Completion of therapy by medicare patients with stage Ⅲ colon cancer. J Natl Canc Inst. 2006; 98(9): 610-619.

[5] El-Serag HB, Siegel AB, Davila JA, et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among medicare recipients in the United States: a population-based study. J Hepatol. 2006; 44(1): 158-166.

[6] Goldberg RM, Rabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patient with colorectal cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(25): 4085-4091.

[7] Gross CP, Andersen MS, Krumholz HM, McAvay GJ, Proctor D, Tinetti ME. Relation between medicare screening reimbursement and stage at diagnosis for older patients with colon cancer. J Am Med Assoc. 2006; 292(23): 2815-2822.

[8] Gross CP, Guo Z, McAvay GJ, AlloreHG, Young M, Tinetti ME. Multimorbidity and survival in older persons with colorectal cancer. J Am Geriatr Soc. 2006, 54: 1898-1904.

[9] Gross CP, McAvay GJ, Krumholz HM, Paltiel D, Bhasin D, Tinetti ME. The effect of age and chronic illness on life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. Ann Intern Med. 2006, 145: 646-653.

[10] Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage Ⅲ colon cancer. J Clin Oncol. 2002, 20(19): 3992-3998.

[11] Lichtman SM. Management of advanced colorectal cancer in older patients. Oncology. 2005, 19(5): 597-602.

[12] Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, et al. Screening colonoscopy in very elderly patients. J Am Med Assoc. 2006, 295: 2357-2365.

[13] Ma JY, Wu Z, Wang Y, et al. Clinicopathologic characteristics of esophagectomy for esophageal carcinoma in elderly patients. World J Gastroenterol. 2006, 12(8): 1296-1299.

[14] Makary MA, Winter JM, Cameron JL, et al. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. J Gastrointest Surg. 2006, 10: 347-356.

[15] McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicenter prospective cohort study. Br Med J. 2003, 327: 1192-1197.

[16] Neugut AI, Fleischauer AT, Sundararajan V, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population-based study. J Clin Oncol. 2002, 20(11): 2643-2650.

[17] Neugut AI, Matasar M, Wang X, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. J Clin Oncol. 2006, 24: 2368-2375.

[18] Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS, Johnson KA, Lynch CF. Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer. J Clin Oncol. 2002, 20(5): 1192-1202.

[19] Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med. 2001, 345(15): 1091-1097.

[20] Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage

Ⅲ colon cancer.J Natl Canc Inst.2001,93(11):850-857.

[21] Shore S,Vimalachandran D,RaratyMGT,Ghaneh P. Cancer in the elderly:pancreatic cancer.Surg Oncol. 2004,13:201-210.

[22] Sundararajan V, Grann V, Neugut A. Population based variation in the use of chemotherapy for colorectal cancer in the elderly.Proc Am Soc Clin Oncol. 1999,18:A1598.

[23] Trumper M,Ross PJ,Cunningham D,et al.Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer:a pooled analysis of three clinical trials.Eur J Cancer.2006,42:827-834.

# 第 99 章 颅内新生物

原著 Noelle K. LoConte, Julie E. Chang, H. Ian Robins
译者 袁庆国



老年人所患中枢神经系统疾病是医务工作者要面对一系列特别问题。其临床表现往往不典型，易造成诊断困难或延误诊断。例如，老年人常常表现为由于痴呆引起认知障碍，或由于抑郁引起人格改变，而不是诸如头痛之类的典型症状。老年群体还患有多种伴发疾病，这样使所需的神经外科手术复杂化。另外，这组病人对一些治疗的耐受能力下降，这些治疗包括放射治疗、化疗或支持治疗药物（如类固醇或抗癫痫药）。再者，中枢神经系统肿瘤本身具有与年龄无关的高致残率和死亡率，这使得对老年人的治疗决策进一步复杂化。本章将就老年人的各种颅内肿瘤的病程和处理进行讨论。

## 一、胶质瘤

1. 低级别胶质瘤　低级别胶质瘤（即星形细胞瘤和少突胶质瘤）在 65 岁以上的老年人中相对少见。治疗原则是尽可能切除肿瘤。对有症状的病人或复发者才给予放射治疗。一项欧洲随机对照研究发现，放射治疗不能延长总体生存时间，但可延长肿瘤的控制时间。另外，放射治疗适用于肿瘤稍有进展即可引起神经功能恶化的病人。这里应该强调的是伴染色体 1p 和 19q 缺失异常的低级别少突胶质瘤对放射治疗和化疗都非常敏感。这种敏感性对间变性少突胶质瘤也是如此（下面讨论）。

2. 间变性胶质瘤　星形细胞瘤 3 级和间变性少突胶质瘤在老年人中也较少见，其发病高峰年龄为 20－30 岁。治疗的主要手段是外科手术和放射治疗，目前尚不能肯定化疗有确切疗效。依据替莫唑胺（temozolomide，TMZ）成功治疗新发现的星形细胞瘤 4 级（多形性胶质母细胞瘤，下面讨论），一些肿瘤医生推断替莫唑胺化疗对新诊断病人有一定作用，但是，目前尚无任何级别的临床证据支持该治疗方案。

3. 多形性胶质母细胞瘤

（1）背景：多形性胶质母细胞瘤（glioblastoma multiforme，GBM）在老年人中的发生率明显增高。老年人群患病后生存时间短（相比年轻人）、可能得不到积极治疗（表99-2）。其原因包括病

表 99-1　不同胶质瘤的中位生存期

| 胶质瘤类型 | 中位生存期（年） | 染色体异常 |
| --- | --- | --- |
| 低级别少突胶质瘤 | 4～10 | |
| 低级别星形细胞瘤 | 5 | 基因 p53 染色体 22q |
| 间变少突胶质瘤 | 3～5 | 染色体 9p、13q、19q |
| 间变星形细胞瘤 | 3 | |
| 多形性胶质母细胞瘤 | ～1 | 染色体 10 |

表 99-2　高级别胶质瘤的特点

| 特点 | 间变星形细胞瘤 | 多形性胶质母细胞瘤 |
| --- | --- | --- |
| 级别 | 3 级 | 4 级 |
| 平均发病年龄 | 40－50 岁 | 65 岁 |
| 中位生存期 | 3－4 年 | 手术和化疗后 12～14 个月 |
| 复发方式 | 一般同 4 级 | 肿瘤快速生长和复发 |
| 临床挑战 | 获得肿瘤大体切除 | |

人的原发性 GBM 的“生物学行为”、伴发疾病和不能耐受不良反应的疗法。患有 GBM 的老年人对化疗反应较差；在肿瘤对治疗的反应及开始进展方面，年龄与之负相关，而在 60 岁以上人群中，年龄与治疗不良反应正相关（表 99-1）。有几项研究显示，病人的生存时间随年龄增长及生存质量状态下降（如 Karnofsky 积分所示）而缩短。

很多研究致力于寻找对老年病人的最佳治疗方案；其中多数研究采取“宁少勿多”的治疗策略。这些研究有两点缺陷：其一，对“老年”的定义不规范，甚至有的年龄低于 60 岁；其二，对生存质量状态的“良”与“差”（即 Karnofsky 积分）判断标准不一。两者均影响病人预后。另外一困扰解释疗效结果的因素是手术肿瘤的切除范围。肿瘤大体全切有利于延长生存期，对生存能力状态好的病人更是如此。该手术的要求是切除肉眼能看见的肿瘤组织。相比之下，对很多老年病人只进行简单的肿瘤活检或部分切除，结果肿瘤不能完全切除。

（2）放射治疗：大多数有关老年人群放射治疗的研究为短程治疗，其结果与常规 6 周疗程生存时间相似或稍短一点，但只需要较短治疗时间。放射治疗的收益随年龄增长而减少，并受肿瘤手术切除范围影响。Villa 等（1998）观察一组病人（中位年龄 70 岁），所有病人中位生存期为 18.1 周。能够接受 54～66Gy 外照射者的中位生存期为 45 周，年龄小于 70 岁者中位生存期为 55 周，相比之下大于 70 岁者则为 34 周。Pierga 等（1999）放射治疗一组外科手术积极切除肿瘤后的 30 例病人，中位年龄 73 岁，Karnofsky 积分为 60～70 分，治疗剂量 45Gy，治疗时间为 5 周，结果中位生存期为 34 周。Philips 等（2003）发现：对比 35Gy 治疗剂量（中位生存期 35 周），60Gy（中位生存期 41 周）没有明显优势。McAleese 等（2003）用 30Gy 治疗病人，并与 60Gy 治疗量对比，发现生存期缩短 2.5～4.5 个月，但作者质疑生存时间的延长相比生存质量的重要性。Chang 等（2003）治疗 59 例病人（中位年龄 70 岁），放射剂量 50Gy，疗程 4 周，生存中位时间 28 周，与 RTOG（the Radiation Therapy Oncology Group）资料相当。Roa 等（2004）将年龄大于 60 岁（中位年龄 72 岁）的一组病人随机分成两组，一组接受为期 6 周的 60Gy 治疗，另一组 3 周的 40Gy 治疗。在 20 周和 21 周时，两组的中位生存期相似，只是在低剂量组中少数病人需要增加类固醇药物剂量。

（3）化学治疗：GBM 化学治疗突破的曙光出现在 2002 年，当时，Stupp 及其协作者报告：放射治疗期间（6～7 周）每日给 TMZ（体表面积每平方米 75mg 口服），接续 6 个月的辅助治疗（150～200mg/m$^2$，第一天至第五天口服，28d 为一周期），其二期结果的中位生存期为 16 个月。治疗策略的原理包括放疗增敏作用，每日给药是为了克服 TMZ 药物抵抗。该疗法的背景是反复给予 TMZ 可以耗尽 DNA 修复酶甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶（O$^6$-methylquanie-DNA methyltransferase，MGMT），而 MGMT 与对 TMZ 的耐药机制有关。MGMT 又被称为“自杀酶”，当它从 DNA 获得甲基（TMZ 使 DNA 甲基化）后，即自动灭活。放射治疗后一个月开始，TMZ 辅助治疗是基于药物的内在抗肿瘤活性。由于 Stupp 等研究发现两年生存率为 31%，前景光明，EORTC（the European Organization for Research and Treatment of Cancer）和 NCIC（the National Cancer Institute of Canada）联合开展了三期临床观察，观察对比二期结果单纯放射治疗的效果。近期，来自 Stupp 等（2005）三期随机对照研究资料显示：在生存和病情控制方面，放射治疗联合 TMZ 化疗并辅以 6 个月 TMZ 的治疗方案优于单纯放射治疗。这已是 GBM 的新标准疗法；经放化疗联合治疗的病人肿瘤的控制期为 6.9 个月，对比则为 5 个月，中位生存时间为 14.6 个月，对比则为 12.1 个月，两年生存率为 27%，对比则为 10%；这些差别都有统计学意义。值得注意的是，在这项研究中没有入选年龄大于 70 岁的老年人，那么在该人群的疗效尚不能确立。RTOG 与 EORTC 和 NCIC 联合发起了一个新的三期临床观察（RTOG0525）：一方观察组为前面提到的 Stupp 治疗方案，另一方为放射治疗后的 TMZ 密集治疗方案（75mg/m$^2$ 每天口服持续 21d，28d 为一周期，希望对抗耐药产生）。该项目无年龄入选限制，因此可提供新的重要资料。

依据当前资料，临床医师治疗方法参差不齐，目前尚无对老年病人的最佳治疗方案。对于生存质量状态良好且无伴发疾病的老年病人，最大限

度肿瘤切除术后辅以放射治疗(60Gy)同步 TMZ 化疗及接续 6 个月的 TMZ 化疗是可行的。在美国,放射治疗后再加上为期一年 TMZ 治疗已经列为常规方案,但目前尚无任何级别的资料支持该疗法。

新患有 GBM 的老年人是进一步研究的理想人群,目的之一就是评估 TMZ 的潜在疗效。对非老年病人,显示同步化疗加辅助化疗有益,但作为治疗方案的一部分的辅助化疗(即放射治疗后化疗)的疗效没有进行评估。在德国进行一项针对老年人临床二期观察中($n=55$),放射治疗同步只给 TMZ50mg/m$^2$,而不是 Stupp 研究中给予的 75mg/m$^2$,并且放射治疗后不给 TMZ,综合生存时间与 Stupp 研究结果相近。由于多数病人不能完成全部化疗,同步化疗可能是最重要的。考虑到应用 TMZ 总体疗效的较大不确定性,及这些治疗方案对老年人不良反应大、生存时间短,决定实施该临床观察将各种方案进行对比是有益的。生存时间值得关注,原因在于辅助治疗所需时日可能长于病人中位生存时间。有几项研究观察 TMZ 在老年人作为放射治疗后或无放射治疗的单纯化疗的作用。一组 23 例 GBM 病人(平均年龄 68 岁,全部生存质量状态良好)经手术、TMZ 化疗和放射治疗,中位生存期为 15.38 个月;引人注意的是两位大于 70 岁的病人出现脑白质病变。回顾性对比研究单用 TMZ 化疗与单纯放射治疗的生存时间,两组无显著性统计学差异。生存质量评分一直是与生存有关的因素。在有关 TMZ 单独应用的研究中,神经系统症状改善者占 50%,总体生存时间为 6.4 个月,肿瘤稳定时间中位数为 5 个月。

尽管取得以上进展,但 GBM 病人总体预后很差(特别是在老年病人)。有趣的是 GBM 基因的显著非均质性为导向治疗提供了机会。随着近期细胞信息通道的阐明,一些靶性药物在一般肿瘤的治疗中显露端倪。在 GBM 中就有几个靶点,例如表皮生长因子受体(epithermal growth factor receptor,EGFR)在 GBM 有过度表达倾向。另外,研究发现 PTEN 基因状态参与 Akt 信息通道(参与阻止细胞凋亡和加速增殖)的激活,与 GBM 的预后有关,并可对 EGFR 酪氨酸激酶抑制药做出反应。在一回顾性研究中,Mellinghoff 等发现激活状态 EGFR(即 EGFRvⅢ)与野生型 PTEN 并存时,对 EGFR 酪氨酸激酶抑制药厄罗替尼(erlotinib)和吉非替尼(gefitinib)具有很高的反应率。同样,另外一组报告提示 EGFR 的倍增和蛋白激酶 B/Akt 的低磷酸化水平与反应有关。

综上所述,这些研究指出了前瞻性临床观察的路径,使得根据肿瘤的分子生物学特点选择病人成为可能。在前面提到新的正在进行的 RTOG0525 临床观察中,资料的收集是前瞻性的,因此,当肿瘤复发时,一些概念可在一些特定病人中得到验证。

总之,世界性合作研究越来越集中于年龄对 GBM 老年病人预后的影响,结果促使一些针对老年人的研究观察成行,同时,一些研究虽无年龄限制但有年龄分层。对其重视连同新药开发力度加大,以及有利于导向疗法生物学标志物的出现,未来老年病人治疗结果会明显改观。

## 二、原发神经系统淋巴瘤

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma,PCNSL)是颅内肿瘤的少见类型,占原发脑肿瘤的 1%~4%,为结外非霍奇金淋巴瘤的一种亚型,肿瘤局限于脑、脊髓、脑膜和眼内。病人可以表现为颅内压增高、局部占位及眼部症状;病变可累及脑神经或脊神经。特别要指出的是 PCNSL 常常对类固醇疗法出奇地敏感,在对肿瘤活检之前由于大剂量类固醇开始应用肿块可能部分或完全消失。当考虑到有 PCNSL 可能时,在病理诊断之前,应当避免外科手术切除,许多回顾性研究提示肿瘤的大体全切只能造成致残率增加而对改善预后无益。这与手术切除对其他原发脑肿瘤或部分脑转移瘤治疗作用有着显著不同。最后,包括眼和软脑膜其他常见部位 PCNSL 的组织学诊断显得非常重要,否则,隐匿或亚临床病灶不能得到适当治疗。

尽管 PCNSL 可能发生于免疫功能缺陷或免疫功能正常的病人,这里有关治疗的讨论仅限于免疫功能正常者。近十余年来,全脑照射疗法(whole brain radiation therapy,WBRT)一直是治疗 PCNSL 的主要方法,所报道的中位生存期为 12~18 个月,有人正试图附加化疗以改善病人

预后。与其他非霍奇金淋巴瘤亚型不同，治疗 PCNSL 最有效的药物为甲氨蝶呤，其药物剂量足够大（$\geq 1g/m^2$）即可透过血-脑屏障，曾有报道甲氨蝶呤剂量大于 $3.5g/m^2$ 时疗效最佳。以甲氨蝶呤化疗为基础与 WBRT 相结合的方案可以延长中位生存期，但可引起与神经毒性有关的脑白质病变增加。当病人大于 60 岁时，接受大剂量甲氨蝶呤和 WBRT 治疗后，严重神经认知障碍的发生率高达 60%～80%。最近，Sloan-Kettering 纪念癌症中心的一项长期回顾性经验总结提示，单纯化疗可延长老年病人的中位生存期。在该组 PCNSL 病人中，应用以甲氨蝶呤为基础的化疗方案，无论辅以 WBRT 治疗与否，在总的生存期和神经毒性风险方面，年龄再次成为重要预后因素。在 60 岁以上的老年人，中位生存期为 29 个月，对比接受单纯 WBRT 治疗老年人的历史资料（中位生存期为 7～12 个月），结果有显著改观。

在接受化疗和 WBRT 治疗的老年人，神经毒性是一个严重的问题，其发生率为 75%，相比之下，单纯化疗的发生率则为 12%。Abrey 等最近也有类似的报道，在一个 PCNSL 的预后评分系统下，在总体生存和成功治疗后生存方面，年龄和 Karnofsky 积分是影响预后的显著因素。

正在进行的临床观察研究致力于新的以甲氨蝶呤为基础的治疗方案，这些方案附加已知的可通过血-脑屏障药物（如 TMZ、丙卡巴肼和阿糖胞苷）或已证实对淋巴瘤有效的新药物（如利妥昔单抗）。显然，作为进行 PCNSL 治疗的一个方面，特别是在高并发症风险的老年人，需要用来评估神经认知变化的新方法。近期，根据 PCNSL 病人年龄和生存质量状态制订的预后模型将有助于选出适合于更积极疗法的人群，亦可作为进行临床观察的重要工具。对于在诊断时生存质量状态较差的老年人，姑息性 WBRT 可能是一个合理有效治疗的选择。

## 三、脑转移瘤

脑转移瘤是成年人最常见的颅内肿瘤，可有严重的神经功能损害，一般预后不良。几种常见的实体瘤特别倾向于转移到脑部，其中包括乳腺癌、肺癌和黑色素瘤。其症状和体征与原发脑肿瘤类似，主要表现为癫痫、头痛和局部神经功能缺失。对所有年龄组患脑转移瘤的病人来说，常规性 WBRT 是主要治疗手段，外科手术、新路径的放射治疗和化疗的作用亦逐渐显现。

1. *放射治疗*　脑转移瘤经典治疗是 WBRT（治疗时全脑接受的放射剂量相等）。放疗剂量为 30～37.5Gy，通常每次给予 2～3Gy。更高总剂量对延长中位生存期无益，缩短疗程短到一次性大剂量疗法也是无益的。对总生存期超过 6 个月的病人，进行分次低剂量（即每次 2Gy）治疗可以减轻长期并发症。

一般情况下，再次放射治疗是无益的，除非特别情况，如首次放疗后病人有一个长期的无瘤生存时间。值得一提的是，再次放射治疗引起神经毒性反应和认知功能恶化的危险增加。

年龄和生存质量状态肯定影响预后，即病人年龄越大或生存质量状态越差，总生存期越短（2.3 个月对 7.1 个月）。控制脑外的原发疾病也是很重要的一个方面。

在治疗脑转移瘤方面，更新的放射治疗技术，其中包括立体定向放射外科，也有一定作用。立体定向放射外科一次或分次给予划定区域的大剂量照射比 WBRT 针对性强，照射范围小，可在门诊实施。对于不管什么原因肿瘤不能切除和具有 3 个病灶以上而无占位效应者，立体定向放射外科尤其合适。目前，无随机对照临床观察对比研究放射外科与常规手术切除。

2. *外科手术*　外科手术主要应用于转移灶少的病人，通常脑内病灶一个或两个，且系统疾病已经缓解或得到良好控制。外科切除肿瘤联合术后 WBRT 治疗，与单一外科手术相比，不仅能改善局部病灶控制且可延长中位生存期；放射治疗要在术后 14d 内开始，且多数研究只收集脑单发转移灶病人。但是，一份回顾性综述提示如果多发转移灶能够切除，对病人也是有益的。

3. *预后*　当脑转移灶为单发、生存质量状态良好和很少或无脑外病灶时，预后最好。即便这样，中位生存期也只有 12 个月左右。在生存质量状态差及颅外瘤很大的病人，生存期只有数周或数月，可以考虑只给临终关怀护理。

## 四、脑膜瘤

脑膜瘤多为生长缓慢的颅内良性肿瘤，极少

数情况下可为恶性肿瘤。以下就良性脑膜瘤进行讨论。肿瘤多与硬膜相连，多因怀疑非颅内肿瘤以外的原因而进行影像学检查发现。在影像学方面，脑膜瘤位于髓外常有钙化，可伴有水肿且偶尔非常明显。肿瘤的组织学类型对判定预后和治疗方案选择一般没有太大帮助。诊断脑膜瘤的高峰为 40 岁年龄段，女性多于男性，非洲裔美国人较白种人常见。外科手术切除是首选治疗，放射外科治疗也是可以考虑的。重要的是，对于偶然发现的脑膜瘤特别是无症状或有限定生存伴发疾病的病人，可以考虑临床观察或定期影像复查。对老年病人外科手术应该慎重考虑，由于老年病人预后不良，例如院内死亡率高、平均住院时间长以及出院后转入护理中心的可能性大等。外科手术后一旦肿瘤边缘有残留或复发，放射治疗可作为补救措施。脑膜瘤预后好，5 年生存率大于 90%；最值得关注的是外科切除术后神经功能缺失。脑膜瘤在手术切除 20 年后仍有可能复发，因此，长期随访是必要和合适的。

## 五、神 经 瘤

老年人最常见的神经瘤是听神经瘤，为前庭神经的良性雪旺细胞瘤，占颅内肿瘤的 5%～7%。肿瘤稍多见于女性，并与神经纤维瘤病Ⅱ型有关。NF2 基因突变导致 merlin 蛋白合成障碍而引发肿瘤。依据病人症状和健康状况有几种治疗方案。尽管为良性肿瘤，由于其位置及与颅神经和脑干关系密切，可以出现多种症状，包括耳聋、耳鸣和平衡困难。治疗方案的制订需要多学科协作，由于肿瘤位置的特殊性，所有方法多有严重致残的潜在风险。

## 六、总 结

1. *临床表现* 老年病人临床表现与年轻人相比有很多不同，也许由于与年龄有关的脑改变允许脑瘤生长而不引起占位效应或颅内高压如头痛、癫痫或视盘水肿等。相反，老年人易出现精神状态变化、记忆障碍和意识障碍。体格检查发现局部神经体征强烈提示有脑肿瘤发生。应注意的是额叶肿瘤更不易有局部体征，但常有人格改变。像脑膜瘤一样生长缓慢的脑肿瘤可以表现为长期症状。

2. *辅助影像诊断* 如果有条件，脑肿瘤首选的影像学检查应该是 MRI 平扫或增强扫描。MRI 对肿瘤比 CT 扫描敏感，并且可提供多切面的影像，有助于制订治疗计划。CT 扫描能够界定颅骨侵犯的范围。CT 检查还适用于临床上急速恶化的病人，而进行 MRI 扫描所需时间太长。正电子发射断层扫描(PET)可用于鉴别残余或复发肿瘤与治疗后坏死，尤其适用于放射治疗后。脑组织活检则用来判定肿瘤的 WHO 分级(表 99-3)。

**表 99-3 常见脑肿瘤分类**

| 肿瘤类型 | WHO 病理分级 |
| --- | --- |
| 多形性胶质母细胞瘤 | 4 |
| 间变星形细胞瘤 | 3 |
| 脑膜瘤 | 1 |
| 原发中枢神经系统淋巴瘤 | 3～4 |
| 星形细胞瘤 | 1～2 |
| 非典型脑膜瘤 | 2～3 |

3. *非化疗疗法* 皮质类固醇类药物(最常见的为地塞米松)常用于中枢神经系统肿瘤来减少或预防水肿。治疗数周后一旦症状稳定，类固醇剂量则逐渐减量，应用最低剂量来控制症状。常见或严重不良反应有鹅口疮、高血糖及类固醇诱导的糖尿病、失眠、体重增加、烦躁和谵妄。所有这些使得类固醇在老年人群的应用复杂化。开始皮质类固醇治疗时，我们即给经验性抗鹅口疮预防用药。当应用大剂量类固醇时，我们也要监测血糖。治疗开始前，医患双方应该共同讨论皮质类固醇的不良反应。

抗癫痫药物常用于治疗有脑肿瘤或与水肿有关的抽搐。除非用于围术期预防癫痫，无抽搐史，则无须用药。医生应该知晓抗癫痫药物与其他药物通过肝的相互作用，这些药物有地塞米松、部分化疗药物和抗凝药如华法林。有几种抗癫痫药物(如加巴喷丁和左乙拉西坦)不通过肝代谢，因此与上述药物很少有相互作用。抗癫痫还有发生皮肤严重并发症的风险，如 Stevens-Johnson 综合征。脑肿瘤病人服用抗癫痫药时，出现任何皮疹都要认真对待。

多数中枢神经系统肿瘤病人都有不同程度的

反应性抑郁，除症状轻微外，都需要相应治疗。老年病人的抑郁显得尤其严重。这里不再详细讨论抑郁的治疗，但应强调的是正在接受丙卡巴肼化疗的病人应该避免使用三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制药。

## 七、结 语

总之，老年人中枢神经系统疾病治疗中存在严峻挑战。持续的实验室和临床研究能提供寻求不良反应小、更有效疗法的机会。在过去的一年中，相关的实验室研究已经开启信息通道修饰剂应用的潜在大门。最后，在这组脆弱人群中，继续探索副作用小的疗法是目前研究的目标，当前许多研究者对此非常感兴趣。

## 参考文献


[1] Abrey LE, Ben-PoratL, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. J Clin Oncol.2006;24:5711-5715.

[2] Barker FG, Chang SM, Larson DA, et al. Age and radiation response in glioblastoma multiforme. Neurosurgery.2001;49(6):1288-1298.

[3] Bateman BT, Pile-Spellman J, Gutin PH, et al. Meningioma resection in the elderly: nationwide inpatient sample, 1998-2002. Neurosurgery. 2005; 57(5): 866-872.

[4] Bindahl RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg. 1993;79:210-216.

[5] Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. Temozolomide in glioblastoma multiforme of the elderly. Tumori.2002;88(1):S69-S70.

[6] Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, et al. Prognostic factors in patients with brain metastases from lung carcinoma. Strahlenther Onkol.1994;170:155-161.

[7] Chinot OL, Barrie M, Frauger E, et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. Cancer.2004;100(10):2208-2214.

[8] DeAngelis LM, Hormigo A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. Semin Oncol. 2004;31:684-692.

[9] Gaspar LE, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 745-751.

[10] Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with or without WBRT for newly-diagnosed PCNSL. J Clin Oncol.2006;24:4570-4574.

[11] Grant R, Liang BC, Page MA, Crane DL, Greenberg HS, Junck L. Age influences chemotherapy response in astrocytomas. Neurology.1995;45(5):929-933.

[12] McAleese JJ, Stenning SP, Ashley S, et al. Hypofractionated radiotherapy for poor prognosis malignant glioma: matched pair survival analysis with MRC controls. Radiother Oncol.2003;67:177-182.

[13] Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N Engl J Med. 2005; 353: 2012-2024.

[14] Mohan DS, Suh JH, Phan JL, Kupelian PA, Cohen BH, Barnett GH. Outcome in elderly patients undergoing definitive surgery and radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme at a tertiary care institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 42(5):981-987.

[15] Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase Ⅲ study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the radiation therapy oncology group (RTOG) 9104. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1997;39:571-574.

[16] Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma(PCNSL). J Neurooncol.1999;43:241-247.

[17] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA. 1998; 280:1485-1489.

[18] Philips C, Guiney M, Smith S, Hughes P, Narayan K, Quong G. A randomized trial comparing 35 Gy in

ten fractions with 60 Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. Radiother Oncol.2003;68:23-26.

[19] Reni M, Ferreri AJM, Guha-Thakurta N, et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2001;51:419-425.

[20] Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol.2004;22(9):1583-1588.

[21] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med.2005;352:987-996.

[22] Villa S, Vinolas N, Verger E, et al. Efficacy of radiotherapy for malignant gliomas in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1998;42(5):977-980.

# 第 100 章　皮肤癌

原著　Mathew W. Ludgate, Timothy M. Johnson, Timothy S. Wang

译者　王安平　赵　征



## 一、简　介

在美国，每年新发皮肤癌患者约 150 万，占全美所有新发癌症患者 50% 以上。每年大约 10 000人死于皮肤癌；每 1 小时即有 1 名患者死于恶性黑色素瘤，每 4 小时即有 1 名患者死于其他类型的皮肤癌。皮肤癌有 3 种主要的病理类型：基底细胞癌（占皮肤癌 79%）、鳞状细胞癌（14%）、恶性黑色素瘤（5%）、其他类型皮肤癌约占 2%。尽管恶性黑色素瘤仅占新发皮肤癌患者的 5%，然而该型的死亡率占到所有皮肤癌患者的 75%。基底细胞癌和鳞状细胞癌通常认为是非致死性的皮肤癌，然而这两种类型肿瘤发病率很高。和多数恶性肿瘤一样，随着年龄的增长，皮肤癌的发病率也逐渐增高，基于如此庞大的皮肤癌发病人群，公共健康的医疗负担也因此变得沉重。

1/5 的美国人和 1/3 的高加索人一生中有发生皮肤癌的风险。1960 年以来，皮肤癌发生率年增长 4%～8%。增长率高于其他癌症。在新闻报道中皮肤癌被称为"今日疫病"。许多关于皮肤癌的资料低估了其发病率。很多非恶性黑色素瘤皮肤癌由门诊医生进行活检并诊治，而未能向医院一级医疗机构报告。

## 二、病　因

皮肤癌发生过程中与遗传和环境相关的危险因素发挥着重要作用。最普遍的环境危险因素是长期和（或）急性强烈、间歇性紫外线照射，如日光、人工日光照射装置和晒伤。疾病控制中心关于行为危险因素调查的系统数据显示，全美约 32%的成年人（其中 57%的人年龄在 18－29 岁）和超过 40%的儿童每年至少出现 1 次皮肤晒伤。中波紫外线波长为 290～320nm，绝大多数的皮肤晒伤和光化性皮肤损伤是由中波紫外线照射引起。长波紫外线波长为 320～400nm，更容易渗透至皮肤深部，是引起皮肤光老化和皮肤癌的重要因素。中波紫外线通过多种机制诱导皮肤癌的发生，如 DNA 直接损伤、DNA 修复系统的破坏、局部皮肤免疫系统的改变。关于紫外线照射是皮肤癌病因的主要证据来自流行病学调查和实验资料，强有力的证据显示紫外线是导致皮肤癌的主要病因，从流行病学与实验数据资料中发现，皮肤癌的发病与皮肤色素的保护程度相关。眼睛是蓝色或绿色的和头发是红色、褐色或浅褐色的白种人罹患皮肤癌的风险很高。这一人群经常出现皮肤晒伤、雀斑。具有凯尔特人祖先的高加索裔种族患皮肤癌概率极高。在非洲裔的美国人、亚洲人和西班牙裔中发病率低。近年来，西班牙裔和亚洲人发病率逐渐升高。其他流行病学资料显示，低纬度居住人群的皮肤癌发病率增高，因为这些地区有较高的中波紫外线辐射。

皮肤老化与慢性日光损伤密切相关。延长皮肤紫外线照射时间会引发皮肤萎缩、色素沉着、起皱纹、干涩、毛细血管扩张、弹性降低。来源于阳光和人工日光照射中的紫外线是导致非恶性黑色素瘤皮肤癌的最主要病因，同时也是导致部分黑色素瘤发生的原因。多数非恶性黑色素瘤皮肤癌（NMSC）发生部位包括颜面、头、颈或手臂（的伸面）等日光暴露部位。户外工作是引发皮肤癌的

主要职业危险因素。在极少数情况下，非恶性黑色素瘤皮肤癌（NMSC）会发生于会阴、黏膜、手掌、脚掌等非日光暴露部位。

皮肤鳞状细胞癌的环境暴露因素包括化学制品的长期接触，如碳氢化合物（煤焦油、煤烟、切削油、沥青）。无论是日光暴露部位还是非日光暴露部位，长期接触砷会引起非恶性黑色素瘤皮肤癌（NMSC）的发生。PUVA 疗法（补骨脂结合紫外线）在用于治疗银屑病和其他皮肤炎症的同时，鳞状细胞癌和恶性黑色素瘤的发病率亦在随其治疗剂量的增加而增加。吸烟与口唇部位鳞状细胞癌的发生相关。人类乳头瘤病毒会引起生殖器和远端肢体皮肤鳞状细胞癌的发生。在人类和动物模型的实验证实，电离辐射会诱发非恶性黑色素瘤皮肤癌（NMSC）的发生。其他诱因包括烧伤瘢痕和疫苗接种，如牛痘疤、皮肤慢性炎症、溃疡和免疫抑制。

许多遗传综合征与非恶性黑色素瘤皮肤癌（NMSC）发生相关。痣样基底细胞癌综合征（Gorlin 综合征）是一种常染色体显性遗传疾病，引发成百上千的基底细胞癌发生，这些皮肤病变在儿童和青少年时期已经发生。常常伴发颌骨囊肿、掌跖坑、肋骨和椎体异常、额骨肿块、面部增宽等过距症。白化病患者发生各型皮肤癌的风险均增加，原因是由于 1 组或几组基因缺陷，导致分布于眼睛、头发、皮肤的黑色素细胞不能正常产生可以防护紫外线的黑色素，或黑色素产生不足，眼睛、头发、皮肤等部位保护性色素分布不均匀。着色性干皮病是常染色体隐性遗传疾病，导致紫外光诱导的 DNA 损伤修复异常，易导致对紫外光超敏和皮肤癌的发生，尤其是皮肤鳞状细胞癌和恶性黑色素瘤。着色性干皮病常发生于 10 岁以下的儿童。

遗传因素在恶性黑色素瘤的发病机制中发挥重要作用。目前，一小部分的黑色素瘤已知与 CDKN2A（p16 基因）、MC1R 或 BRAF 等染色体突变有关。黑色素瘤的遗传特征为家族性皮肤良性痣数目超过 100 个，或者出现异常表现的痣。非典型痣不是恶性黑色素瘤癌前病变，但却是恶性黑色素瘤发生风险增加的表型标志。家族性恶性黑色素瘤表现为 5%～15%的患病率，5%～10%的恶性黑色素瘤患者再次发病。

先天性痣是指出生时或出生 6 个月内出现，对于直径<20mm 的先天性痣与其他任何部位皮肤发展为黑色素瘤的风险相当。先天性痣发展为黑色素瘤的风险多出现在儿童时期以后。发病部位多在真皮与表皮之间，较易发现。因此，对于缺乏典型症状的直径小于 20mm 的先天性痣不做预防性切除。较大的先天性痣（直径大于 20mm）发展为恶性黑色素瘤概率增高（5%～20%），10 岁以前发展为恶性黑色素瘤的概率高（70%）。病变位置深早期不易被发现。

## 三、非恶性黑色素瘤皮肤癌

1. *基底细胞癌* 基底细胞癌（BCC）是最常见的皮肤癌，尚未发现相关癌前病变。约 80%基底细胞癌发生于头颈部。依据临床表现、病理类型分为结节性、浅表性、侵袭性和色素性。BCC 极少转移，经过数年缓慢生长发展为迅速生长阶段。尽管常常为惰性表现，但如果不治疗会出现迅速生长和局部皮肤广泛破坏；也会出现隐匿性局部浸润，表现为深部浸润伴不对称性"树根样"生长，超出表面边界约数厘米。基底细胞癌（BCC）极少出现转移（占所有基底细胞癌 0.3%），多数转移至区域淋巴结，随后播散至肺、骨、皮肤。转移性基底细胞癌（BCC）5 年生存率低，中位生存期只有 10～14 个月。

基底细胞癌（BCC）最常见类型是区域性结节，表现为半透明、腊肉色或粉红色珍珠样丘疹或表面出现小的毛细血管扩张的半透明结节，边缘参差不齐（图 100-1），伴瘙痒或出血。随着时间的推移，会逐渐增大，中央出现溃疡。多数基底细胞癌表现为直径小于 1cm 的丘疹。有时部分患者表现为大的、不规则病灶。基底细胞癌典型的病理表现为真皮层不同大小的、局限性、小叶样基底细胞瘤样病变。基底细胞在肿瘤周边排列，形成"周边栅栏"现象。瘤块周围可见结缔组织间质增生，平行排列，围绕于瘤块周围，在肿瘤实质与其间质之间生长，彼此关系密切。

浅表型 BCCs 主要发生于躯干，表现为粉红色、扁平鳞片状斑片，斑片表面通常可见小的浅表性溃疡和结痂。斑片周围至少有一部分绕以细小珍珠样边缘或呈环堤状（图 100-2）；有时表现为如银屑病、湿疹或光化性角化病等皮肤病的鳞片



图 100-1 位于下眼睑的皮肤结节样基底细胞癌小的珍珠样丘疹，皮肤表面可见毛细血管扩张



图 100-2 发生于胸部的浅表性基底细胞癌表现为粉红色、扁平样病变，周围呈瘢样改变

状结瘢样皮肤病变。浅表型 BCCs 的病理表现为表皮和真皮浅层多灶样基底癌细胞浸润，向下靠近毛囊。

侵袭性基底细胞癌通常表现为扁平、质硬、苍白或黄白色丘疹或斑片，边缘不清，呈瘢样改变，也称为硬斑病样或纤维化型(图 100-3)。接受常规治疗易复发，原因是周围的“小指节样”生长的瘤细胞向深部浸润至皮下组织肌肉和筋膜、软骨和骨表面的滑膜。这些小的、指节样生长的病灶较难以去除。侵袭性基底细胞癌组织学特征为小指节样基底细胞瘤嵌入大量增生致密的结缔组织间质内。周边栅栏及基质裂隙少见。周围神经浸润常见。侵袭性 BCCs 的微结节向真皮或表皮广泛浸润。这些微结节与毛囊大小一致。部分病例表现为组织鳞状上皮化生或角化。这些肿瘤表现为基底鳞状分化，更具侵袭性并出现区域淋巴转移。对于病理科医生来说，明确组织病理分型与临床特征的关系尤为重要。35%～50%基底细胞癌表现为侵袭性行为。



图 100-3 侵袭性基底细胞癌表现为质硬斑块并伴毛细血管扩张，皮损可能侵犯范围更广

所有基底细胞癌均出现黑色素成分，最常见于结节性 BBCs。有些病变归为色素化基底细胞癌，与黑色素瘤或色素脂溢性角化病相似。

基底细胞癌起源于不成熟的多能干上皮细胞。基底细胞癌的细胞角化类似于位于表皮下面的凸起区域的毛囊的外根鞘，提示肿瘤起源于滤泡。这些瘤细胞成熟分化为类似于上皮样结构。基底细胞癌表现为遗传性或散发性。基因突变出现在痣样 BCC 综合征和散发性 BCCs。PTCH 作为家族性细胞膜受体蛋白，与跨膜蛋白 SMO 结合并抑制其功能，PTCH 或 SMO 突变会导致 SMO 信号上调，引发细胞增殖，进而出现癌变。SMO 途径的激活会通过 Gli1 转录因子诱导多种蛋白表达，包括 TGF-β、血小板生长因子受体α、PTCH 和 Gli1 等肿瘤发生相关蛋白。这些基因突变会使超过 50% 的 BCCs 中的抑癌基因 p53 表达受抑制。目前尚未发现单纯 p53 基因突变引发的 BCC。具有 Li-Fraumeni 综合征的患者会出现 p53 基因突变，进而引发多种恶性肿瘤发生，然而在非恶性黑色素瘤皮肤癌患者未发现 p53 基因突变。

2. 鳞状细胞癌　鳞状细胞癌(Squamous

Cell Carcinoma SCC)是第二种常见皮肤癌，容易发生转移。最常见的转移部位是区域淋巴结，占85%；其他远处转移部位包括肺、肝、脑、骨和皮肤，占到近15%。发生区域淋巴结转移的鳞状细胞癌10年生存率低于20%，发生远处转移的鳞状细胞癌10年生存率低于10%。所幸的是，多数鳞状细胞癌属于低危，有较高的治愈率。

光化性角化病(AKs)是SCC的癌前阶段。光化性角化病多见于老年高加索白种人，这些人长期接受日光照射。光化性角化病多见于阳光照射部位，如头皮、面部和手臂等，表现为区域鳞片状斑块，呈红色、粉红色或褐色，较易触及。多数皮肤鳞状细胞癌发生于光化性角化病，然而，从光化性角化病逐渐转化为皮肤鳞状细胞癌的概率仍然很低，为0.025%～20%。在免疫力低的人经过数年会缓慢转化为鳞状细胞癌。患癌风险取决于病灶数目和病变存在时间。采用冷冻治疗或5-FU类药物可以治疗光化性角化病。其他皮肤鳞状细胞癌的易感因素包括射线照射、烧伤等创伤引起的瘢痕、伤口慢性炎症或溃疡、骨髓炎、鼻窦炎或盘状红斑狼疮、肢端和生殖器的人类乳头瘤病毒感染、砷或碳氢化合物的长期接触史。

对于器官移植患者在免疫抑制阶段尤其需要关注，因为鳞状细胞癌是该类人群最易罹患的皮肤癌，其发病概率是正常人的65～250倍。对于接受长期强烈的阳光照射的白种人和免疫缺陷患者，所患光化性角化病极易迅速转化为鳞状细胞癌，进而这些转化的鳞状细胞癌更具侵袭性和转移性。对于这些患者接受临床随访和早期干预尤为重要。对于免疫缺陷患者随访发现，近半数可能发生皮肤恶性肿瘤。其中大多数是皮肤鳞状细胞癌，多发于皮肤暴露部位，约50%患者表现为多个病灶。

紫外线诱导抑癌基因p53突变，从而使细胞凋亡停止，使受损细胞继续增殖。超过半数皮肤鳞状细胞癌和光化性角化病患者存在p53基因突变。核酸序列分析证实这些基因突变与紫外线照射密切相关。

80%的皮肤鳞状细胞癌发生在头、颈、肢端以及躯干等长期阳光照射部位，临床表现多样，多数为0.5～1.0cm粉红色丘疹、结节或斑块(图100-4,图100-5)，较易发生溃疡和出血，深部浸润也可出现。在有色人种，鳞状细胞癌可出现在非阳光照射部位，多与慢性炎症和瘢痕相关。

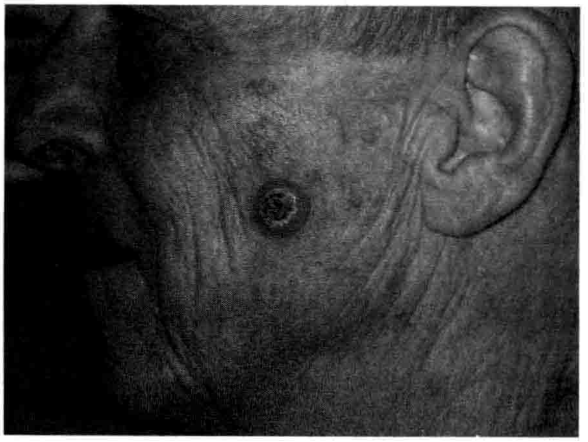


图100-4 面颊部侵袭性皮肤鳞状细胞癌巨大溃疡性结节，伴中央区角化样组织



图100-5 耳部皮肤浸润性鳞状细胞癌表现为溃疡结痂区具有较高局部转移风险

皮肤鳞状细胞癌的组织学分型多样，包括腺样棘、多形性、小细胞、疣状和角化棘皮瘤等。最常见亚型为上皮细胞形成不规则团块，侵及真皮。浸润的团块由正常鳞状细胞和不典型细胞组成，这些不典型细胞呈现各种大小和形状，细胞核浓染、细胞间桥缺失、细胞角化、核分裂、角化珠，真皮层呈现炎性反应。

组织分级依据角化细胞比例、不典型细胞比例、核分裂象和浸润深度决定。Broders分期系统依据细胞去分化程度分级：1级<25%；2级<50%；3级<75%；4级>75%(未分化)。

3. 基底细胞癌和鳞状细胞癌的治疗　治疗前必须进行组织活检明确诊断。基底细胞癌和鳞状细胞癌的治疗包括手术和非手术治疗，然而，上述治疗疗效评定目前缺乏高水平的循证依据支持。现有依据多为回顾性资料，缺乏随机、依据病变的危险因素采取合理治疗的资料。现有较高级别的循证资料依据临床病理危险因素来制定治疗原则(表100-1)。对于大多数具有低度危险因素的病变采取电切、手术、放疗或冷冻消融等有效手段，这些治疗手段用于低危皮肤癌治疗的局部控制率达到92%～98%。随着危险因素的逐渐升高，局部控制率迅速降低。对于高危病变采用局部广泛手术切除多数可以达到95%～99%的控制率。

表100-1　基底细胞癌(BCC)和鳞状细胞癌(SCC)的危险因素(适用于隐匿性亚临床病变和复发病灶)

| 复发肿瘤 |
|---|
| 病灶部位 |
| 　高危因素：颜面(眼睑、眼眉、眼眶、鼻、唇、下颌、耳、耳屏)、生殖器、手、脚 |
| 　中危因素：面颊、前额、头皮和颈部 |
| 　低危因素：躯干、肢端 |
| 病灶大小 |
| 　直径＞5mm高危部位：颜面、生殖器、手和脚 |
| 　直径＞9mm中危部位：面颊、前额、头皮和颈部 |
| 　直径＞19mm低危部位：躯干和肢端 |
| 组织病理 |
| 　基底细胞癌(BCC)：侵袭性生长(纤维化、硬化和渗出、微结节) |
| 　鳞状细胞癌(SCC)：低分化、侵及深部真皮网状层或脂肪层 |
| 临床分期不明确 |
| 沿神经侵犯 |
| 免疫抑制 |
| 病因方面：既往放射治疗部位发生病变、瘢痕、慢性炎症过程 |
| 鳞状细胞癌浸润深度 |
| 鳞状细胞癌快速生长 |

(1)电切除和刮除法：电切除和刮除法(ED&C)是一种常用、有效的外科治疗方法。电切除和刮除法采用局部麻醉使组织快速破坏。用刮勺去除柔软、易碎的肿瘤组织，随后采用电切法去除周边残留肿瘤组织。依据病灶大小，采用刮除和电切结合的方法2～4次治疗即可完整切除肿瘤。经验丰富的外科医生采用刮除法即可取得较高的治愈率，省去电切步骤。愈合的伤口会出现色素沉着、萎缩或瘢痕。采用刮除法有时会侵及皮下组织，这时应停止治疗，采用手术完整切除。电切除和刮除法的主要缺点是不能获得完整病理组织，不能明确肿瘤切缘。

(2)冷冻消融法：该方法较少采用。局部麻醉后，采用－50～－60℃液氮致病灶深部冷凝坏死。主要不良反应是水肿、疼痛、广泛水疱形成和红斑。对于耳部病灶治疗可能出现耳软骨损伤和坏死。主要缺点是愈合时间长，缺乏完整病理组织。冷冻消融法适用于低危基底细胞癌和部分低危的鳞状细胞癌。

(3)局部化疗：局部化疗适用于光化性角化病和低危的基底细胞癌。常用的两种主要药物是5-氟尿嘧啶、咪唑喹啉和咪喹莫特。局部外用5%的5-氟尿嘧啶软膏，每日2次，治疗时间为2～4周。局部5-氟尿嘧啶治疗适用于较大面积的光化性角化病，也可用于低危的表浅型基底细胞癌。这种治疗的主要并发症是局部炎症刺激。咪喹莫特是一种免疫反应调节药，可以激活toll样受体介导的炎性细胞因子的产生。该药的不良反应也

是局部炎性反应，部分患者出现全身流感样症状。

(4)放射治疗：超分割放射治疗通常采用15～25次照射，在3～5周完成。对于不能接受手术切除的低危的非恶性黑色素瘤皮肤癌患者而言，放射治疗是一种有效的治疗手段。明确的临床诊断和丰富的治疗经验对于非恶性黑色素瘤的皮肤癌的治疗疗效至关重要。采用美容治疗的早期效果好于创伤性治疗手段，然而，远期疗效相反。放射治疗不适用于遗传性皮肤病，如痣样基底细胞癌综合征和着色性干皮病，以及红斑狼疮和硬皮病。放射治疗后复发的病变更具侵袭性。放疗不能获得病变边缘区准确的组织病理。

(5)手术切除：对于所有非恶性黑色素瘤皮肤病，手术切除是一项有效的治疗手段，可以获得病变边缘区准确的组织病理。相比其他破坏性治疗手段，手术切除可以获得更好的美容效果。对于非恶性黑色素瘤皮肤病，手术切除的范围是病变边缘4～10mm。对于低危病变采用手术治疗，相对花费较高，而且需要更好的专业培训和临床经验。多数病变采用局部麻醉，对于巨大病灶，需要手术室采用静脉复合麻醉；对于高危病变，需要广泛的组织切除和切缘阴性结果，以获得较高的局部控制率。采用传统的手术组织病理切片技术仍有不足1%的诊断假阴性。对于高危的非恶性黑色素瘤皮肤病会出现隐亚临床性的广泛浸润。这样的病变往往会出现切除不完整，需要采用莫氏手术或其他辅助手段对病灶进行再切除。对于低危病变，采用手术治疗可以获得与其他创伤性手段和放射治疗相近的治愈率。

(6)莫氏显微外科手术：对于非恶性黑色素瘤皮肤病，采用莫氏手术是一种非常有效的治疗手段，需要具有经验的和专业培训的外科医生完成。该技术的局部控制率高，对周围正常组织创伤小，因此，采用莫氏显微外科手术可以避免上述治疗手段带来的诸多问题。该项技术于20世纪30年代开始逐步发展，采用氯化锌化学粘贴病变组织，该技术以发明人弗雷德里克莫博士命名。该技术在20世纪70年代逐渐成熟：将肿瘤组织分层切除，每层厚度为1～3mm，每层切除的组织都会马上在显微镜下进行病理检测，以便切除完整的肿瘤组织，同时尽可能少地破坏正常组织。在非恶性黑色素瘤皮肤癌的各种治疗方法中，莫氏显微外科手术精度高，治愈率最高(>99%)，复发率最低，不易产生瘢痕和组织结构破坏。进行莫氏显微外科手术的医生兼有外科医生和病理科医生的双重角色。经过1～2年专科培训，莫氏手术医生既可以分析手术组织冷冻切片，而且可以采用局部皮瓣移植和软组织重建技术来进行伤口修复工作。

莫氏显微外科手术在局部麻醉下进行，先将表面可见肿瘤病变范围画出并麻醉，手术刀片与皮肤呈45°，刮除病变组织，这样可以较为便捷地切除深部和周边的肿瘤组织。每层切除的组织呈蝶形，1～3mm厚，切除的每层组织采用颜料编码，形成精确的解剖定位图。样本翻转过来形成一个平面，以便对完整的组织冷冻切片进行病理分析。

每一层组织的表面和边缘均进行显微镜下分析，以明确是否有肿瘤存在。如果发现肿瘤细胞，外科医生会进行精确的解剖定位，以便切除残留的肿瘤组织，切除的层面会再次进行病理分析。这样的手术可以获得极高的局部控制率，而且周围正常组织创伤很小。对于肿瘤完整切除后的伤口会进行重建。对于肿瘤残留的伤口，会采用多学科治疗方案进行治疗。对于沿神经扩散的病灶或有局部淋巴转移风险的鳞状细胞癌，术后采用辅助放疗。

莫氏显微外科手术是一项精密而且耗费人工的技术，需要极富经验的团队来完成。这样的外科培训充满变数，从基本训练到周末的研究课程，最终获得莫氏大学的结业培训。要获得较高的治愈率，莫氏外科医生必须熟练掌握冷冻切片技术。这需要特殊的组织病理医生方面的培训和丰富的实践经验。对于高危的非恶性黑色素瘤，莫氏显微外科手术是治疗的"金标准"。然而，对于低危病灶，其他治疗手段与莫氏显微手术相比可以获得相近的疗效。

## 四、恶性黑色素瘤

恶性黑色素瘤由位于真皮与表皮交界区的黑色素细胞恶性转化而来。位于表皮层的恶性黑色素为原位癌，理论上可以治愈。随着病情进展，恶性黑色素瘤可以向真皮层浸润，进而转移至区域淋巴结和(或)通过淋巴和血管转移至远处的内脏

器官。恶性黑色素瘤浸润越深，转移的风险越大，越容易转变为全身性病变。

与其他许多癌症相比，恶性黑色素瘤的发病年龄轻，约 25%患者发病年龄小于 45 岁，包括儿童，也是常见高死亡率的癌症之一。在全美，恶性黑色素瘤是年龄在 25－29 岁的高加索女性最常见癌症。在 30－34 岁的女性人群中，其发病率仅次于乳腺癌。在密歇根州，恶性黑色素瘤是25－44 岁的高加索男性最易患癌症。较之 1980 年，高加索人群中恶性黑色素瘤的发病率增长超过 3 倍。令人鼓舞的是，5 年生存率由 1954 年的 50%增长至 2006 年的 85%～90%，这得益于早期发现。1997 年恶性黑色素瘤治疗费用约 5.63 亿美元，到 2010 年预计超过 50 亿美元。这些花费的 90%用于 20%的晚期患者的治疗。因此，早期发现、早期诊断和早期治疗尤为重要。

患者往往最先就诊于家庭医生，因此，这些初级保健医生在恶性黑色素瘤诊断方面扮演重要角色。对那些掌握恶性黑色素瘤的临床知识并对该病保持高度警觉性的保健医生而言，早期发现会为患者争取"黄金"诊治机会。早期发现这种致命性的恶性肿瘤会挽救患者生命并且降低治疗费用。尽管只有不足 20%的恶性黑色素瘤患者通过初级保健医生明确诊断，但仍然获得了较好的预后和降低了医疗成本。患者发现可疑皮肤病变并就诊专科医生，也提高了早期诊断率。

恶性黑色素瘤可发生于身体任何部位的皮肤，1/3 发生于既往皮肤色素沉着的部位，2/3 发生于没有癌前病变或痣的正常皮肤。男性最常见部位是躯干，尤其是背部和肩部；女性最常见部位是大腿和躯干。极少数情况下发生于黏膜、生殖器、指甲床和眼部。在非洲裔美国人中，手脚是常见发病部位。发生恶性黑色素瘤的危险因素包括：眼睛是蓝色或绿色的和头发是红色、褐色或浅褐色的白种人，伴雀斑、晒伤或晒黑的白种人，发育不良性痣或痣的数目超过 100 个，有恶性黑色素瘤家族史，过度紫外线照射或晒伤史。

恶性黑色素瘤最初的临床表现包括病变区的大小、形状、颜色改变和持续瘙痒，后期表现为溃烂、出血和(或)压痛。经典的 ABCD 规则用于鉴别可疑病灶，"A"表示病灶形状不对称；"B"代表病灶边界不规则，呈锯齿转、扇形或模糊；"C"表示病灶的颜色不均一，呈棕褐色、深褐色、红色或白色、蓝色或混杂色；"D"表示直径大于 6mm，研究证实病灶直径不能作为独立预后因素。在美国的许多恶性黑色素瘤研究中心，"D"表示不同和区别，这种不同具有两层含义，其一是指病变在大小、形状、颜色或持续瘙痒方面不同于其他病灶；其二是对多发性痣的评估。如果这些痣表现相似或稍微不同，可以认为它们来自同一"家族"。对于这些"家族性"痣中，表现明显不同的一些痣应该予以确诊，这些表现不同的痣称为"丑小鸭"。不典型痣具有转化为恶性黑色素瘤的危险。ABCD 法则提高了早期确诊率，但是并不能对所有病变提供准确区分。一些专家和研究机构建议在 ABCD 法则基础上增加"E"，表示变化。

早期恶性黑色素瘤常常缺乏 ABCD 法则的所有特征，因此，任何变化的色素性病变或新发不典型痣应该进一步评估，对于具有危险因素的病灶考虑活检明确诊断。在 3%～4%的恶性黑色素瘤病例，未出现色素改变(无色素恶性黑色素瘤)，这样的病例经常出现误诊。如前所述，33%的恶性黑色素瘤在已有痣的基础上发生，66%病例发生于正常皮肤。尽管对于高危病灶可以采用活检，但是目前仍不推荐预防性的良性痣切除术。

依据组织病理和临床特征，恶性黑色素瘤分为 4 种亚型：浅表扩展性、雀斑痣型、结节型、肢端黑痣型。这种分型缺乏预后价值。现今判断恶性黑色素瘤的生物学行为和转移危险度主要依据原发病灶的深度(Breslow 深度)。

1. *浅表扩展性恶性黑色素瘤* 包括 60%～70%的恶性黑色素瘤，是最常见的亚型。常常发生于已有的皮肤痣病灶，典型表现为边界不规则的色素斑，伴多种颜色和表面轮廓。浅表扩展性恶性黑色素瘤常常表现恶性黑色素瘤的典型临床特征(图 100-6，图 100-7，图 100-8)。在黑色或褐色肿瘤内出现粉色或白色的退变区域。较之肢端黑痣型，更易向深部生长。

2. *雀斑痣型恶性黑色素瘤* 占恶性黑色素瘤病例的 10%～15%，通常开始表现为色素性黄斑病变，伴褐色或黑色改变(图 100-9)。最常见于头颈部长期阳光照射部位，多见于老年人。雀斑痣型恶性黑色素瘤开始表现为原位癌，后逐渐发展为侵袭阶段，称为雀斑痣型恶性黑色素瘤。

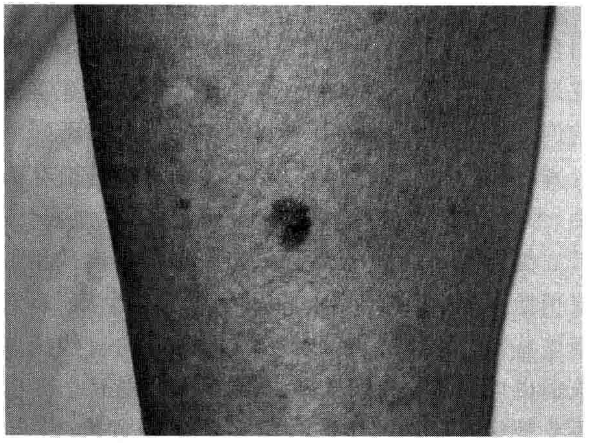


图 100-6 早期浅表扩展型恶性黑色素瘤不对称形状和不规则边界

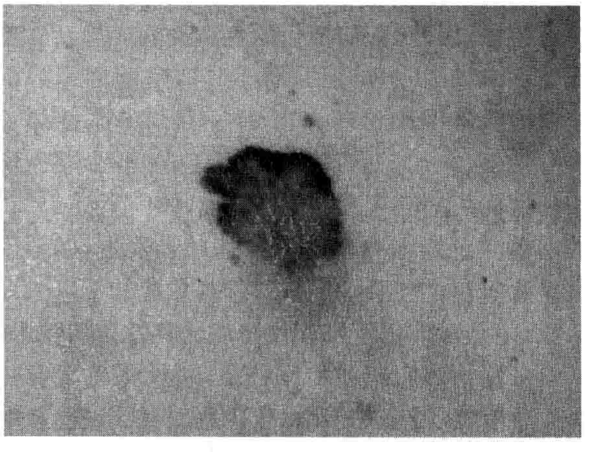


图 100-7 浅表扩展型恶性黑色素瘤，具有 ABCD 特征【Breslow 深度 3.5mm】

这些病变边界不规则，经过数年缓慢扩大表现为黑色和其他典型黑色素瘤特征。这些恶性瘤细胞可以不对称性扩展至数厘米，至毛囊下或其他皮肤附属器官。这些特点使得雀斑性痣和雀斑痣型恶性黑色素瘤采用表浅治疗手段难以治愈，采用标准手术切缘切除复发率高。沿神经生长的无色素性和组织增生性恶性黑色素瘤常发生于雀斑痣型恶性黑色素瘤。

3. 结节型恶性黑色素瘤　发病前通常无皮肤痣等表现。占恶性黑色素瘤患者的 15%～30%。侵袭性强，确诊时多数已向深部浸润，因此早期发现至关重要。通常表现为单一颜色和边界清楚的结节样、息肉样病变，直径小于 6mm，生长

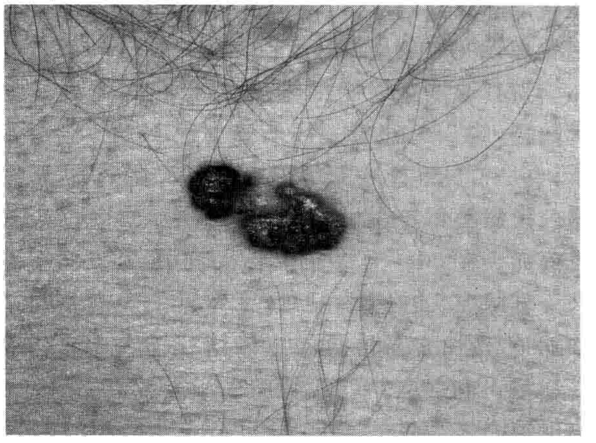


图 100-8 表浅扩展型恶性黑色素瘤【Breslow 深度 1.1mm】

迅速伴溃烂。缺乏恶性黑色素瘤的典型特征(图 100-10)。



图 100-9 鼻背部雀斑痣型恶性黑色素瘤(原位癌)经过数年不规则色素斑缓慢扩大

4. 肢端黑痣型恶性黑色素瘤　占高加索人群恶性黑色素瘤患者的 2%～8%，占有色人种患者的 35%～60%。通常发生于肢端，如手、脚、手指、脚趾和甲床。甲床下黑色素瘤表现为指甲内褐色纵向不规则条纹。约 75% 甲床下恶性黑色素瘤累及大蹈趾，常常与甲下血肿混淆。

5. 分期和预后　治疗方案的选择和生存预后的判断依据准确的临床分期，更容易确定临床试验的同质人群。恶性黑色素瘤的诊治指南依据新的理论和研究不断快速更新。Breslow 肿瘤深度制定依据毫米级，肿瘤深度是制订治疗方案、随

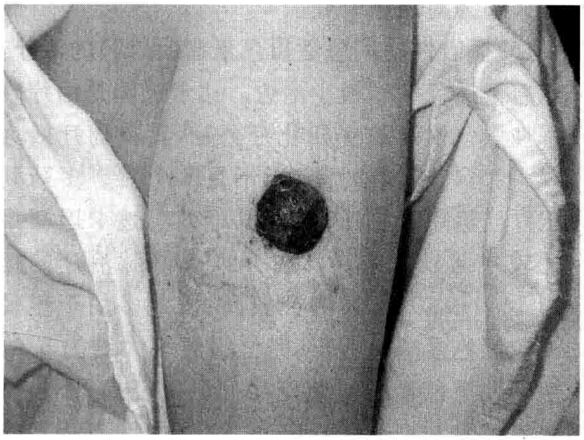


图 100-10 大型结节样黑色素瘤【Breslow 深度 11.5mm 伴溃疡，5 年生存率为 45%（Ⅱc期）】

访和预后判定最重要的独立预后因素。原发病灶是否存在溃疡也是独立预后和分期因素。AJCC（美国癌症联合会）采用 5 期分级系统，依据肿瘤深度（T）、淋巴结状况（N）和是否转移（M）制定分期。0 期指原位癌；Ⅰ、Ⅱ期指局部病变；Ⅲ期指区域淋巴结转移、卫星灶或跨境转移的病变；Ⅳ期指远处转移病变。远处转移预示预后很差。黑色素瘤多数转移至皮肤、皮下组织和淋巴结。内脏转移最常见器官是肺、肝、脑、骨和小肠。上述分期系统来自美国癌症联合会 2001 年版《皮肤恶性黑色素瘤分期》。

6. 微分期　恶性黑色素瘤最重要的组织病理预后因素是原发病变的 Breslow 深度。测量深度由表皮最上颗粒层至肿瘤基底部。如前所述，溃疡也是独立预后因素，肿瘤深度和是否存在溃疡常常决定治疗策略和预后判断。对于病灶深度不足 1mm 不伴溃疡的恶性黑色素瘤患者，5 年生存率超过 95%，病变厚度超过 4mm 伴溃疡患者的 5 年生存率不足 45%。

区域淋巴结状况是预测总生存的最有力因素。淋巴结转移数目和肿瘤负荷与生存呈负相关。区域淋巴结转移患者按肿瘤负荷的多少和是否存在溃疡，其 5 年生存率在 25%～70%。针对病变深度超过 1mm 或 0.75～1mm 伴其他不良预后因素的患者，采用前哨淋巴结活检（SLNB）可以鉴别淋巴结微转移。依据前哨淋巴结活检（SLNB）结果判定区域淋巴结状况和肿瘤负荷的方法已经纳入 AJCC 的临床分期系统。

7. 恶性黑色素瘤的治疗

（1）活检：黑色素瘤预后判断依据原发病变浸润的最深长度，因此，完整的手术切除包括病灶本身以及沿淋巴回流的周围区域，从而为病理科医生提供完整的病理样本，以获得准确的病理诊断和临床分期。单纯表面刮除活检不用于黑色素瘤的诊断，因为这样的断面切除导致不能获得准确的病变厚度，从而不能明确临床分期。采用广泛切除，包括边缘 0.5cm 或更大范围的手术治疗同样不推荐作为恶性黑色素瘤的初始治疗手段，原因是这样的治疗使后续的淋巴结活检（SLNB）难以进行。

对于巨大病灶难以完整切除时，可采用蝶形刮勺刮除病灶，以避免不完整的断面切除，从而获得准确的病变厚度，明确临床分期。黑色素瘤采用切除活检不增加转移风险。石蜡包埋、固定、连续切片技术保证原发灶的准确病理诊断和分期。活检组织病理需要有丰富经验的皮肤病理学专家分析。冷冻切片和细针穿刺活检不用于黑色素瘤原发灶的诊断，对于淋巴引流区或软组织可触及的结节可采用上述活检技术，以明确是否转移病灶。

对于新诊断的黑色素瘤以及病史不明确或体征不明显的病例，美国综合癌症网络（NCCN）在 2007 年推荐①Breslow 深度＜1mm 病灶，无标准检查措施；②对于病灶≥1mm，采用血清乳酸脱氢酶检测和前哨淋巴结活检 SLNB；③对于腹股沟淋巴结受累患者采用血清乳酸脱氢酶检测、盆腔 CT 检查。对于Ⅳ期广泛播散的恶性黑色素瘤建议参加临床试验。许多恶性黑色素瘤患者会出现情感方面的变化，如焦虑等，这样的患者需要心理医生的干预治疗。

（2）原发病灶的手术切除：外科手术是恶性黑色素瘤的标准治疗手段，可以防止局部复发；对于原位癌，病灶周围 0.5～1cm 需要切除；对于侵袭性病灶，深度≤1mm 的病灶周围 1cm 需要切除，深度 1～2mm 的病灶周围 1～2cm 需要切除，深度＞2mm 的病灶周围 2cm 需要切除。对于临床分期不明确的雀斑型恶性黑色素瘤，采用上述切除标准是不适当的，因为潜在的广泛的亚临床浸润（超过数厘米）可能存在。雀斑型恶性黑色素瘤

的完整手术切除必须达到病理学阴性切缘。

（3）区域淋巴结治疗：前哨淋巴结活检的理论依据是部分黑色素瘤会沿淋巴引流区域转移，前哨淋巴结是转移第一站。皮下注射淋巴示踪剂，如亚甲蓝染料或放射性胶体溶剂。随淋巴引流第一站到达前哨淋巴结并显影，为准确临床分期提供帮助。前哨淋巴结活检技术经常与扩大切除术联合进行，是门诊患者常规治疗手段。在前哨淋巴结未受侵的患者中，超过96%的患者不会出现剩余淋巴结转移，临床观察发现这些患者预后好。前哨淋巴结阳性的患者，区域淋巴结清扫可以提高生存和临床获益率。

对于临床未发现转移，而原发灶厚度≥1mm的患者建议行前哨淋巴结活检术。对于病灶深度0.75～1.0mm的年轻患者或伴有溃疡、广泛皮肤皱缩时，建议行前哨淋巴结活检。对于病灶深度超过1mm的患者，其前哨淋巴结活检阳性率为15%。不适于前哨淋巴结活检的情况有：区域淋巴结转移风险小、基础性疾病存在、病灶区域已行广泛切除术。

前哨淋巴结状况是最主要的预后独立因素，其淋巴分期的敏感性和特异性高。前哨淋巴结活检联合广泛的区域淋巴结清扫可以改善淋巴结阳性患者的局部控制率。目前尚无证据显示，前哨淋巴结活检联合区域淋巴结清扫术可以改善总生存率。然而，中期研究证据显示可以带来7年生存获益率为20%。因此，该中期研究建议对于亚临床的前哨淋巴结转移患者立刻采用区域淋巴结清扫术，可以显著延长无病生存期。

（4）区域淋巴结清扫术的指征：完整的区域淋巴结清扫术可以治愈部分淋巴结转移的黑色素瘤患者，对于接受了区域淋巴结清扫术的患者，依据肿瘤负荷大小，其5年生存率为25%～70%。对于不能根治的患者，也可以提高局部控制率，减少淋巴结复发带来的疼痛等症状。对于无远处转移的患者，在接受区域淋巴结清扫术后，采用大剂量干扰素治疗是目前唯一获得循证支持的辅助治疗，该治疗可以提高无病生存期。干扰素治疗可以带来明显的不良反应，因此部分患者不能耐受这一治疗。现有的关于药物的临床试验经常采用干扰素作为对照组研究。

（5）播散性晚期恶性黑色素瘤（Ⅳ期）的治疗：Ⅳ期恶性黑色素瘤极少治愈。达卡巴嗪是治疗晚期恶性黑色素瘤的主要化疗药物，其单药疗效为10%～20%。缓解时间短，不足6个月。多药联合化疗已经用于临床，然而其疗效与达卡巴嗪单药比较并无显著差异。白介素-2静脉治疗的疗效为15%～20%，其毒性较高，因此多用于年轻的晚期黑色素瘤患者，其完全缓解率大约为5%。晚期恶性黑色素瘤的免疫治疗研究已经开展，采用树突细胞和疫苗联合白介素-2、化疗、基因治疗以及白介素-2、干扰素联合化疗等免疫化疗的临床试验正在进行中。放疗主要用于骨转移疼痛和脑转移患者的治疗。对于恶性黑色素瘤原发灶，一般不采用放疗。手术可用于晚期患者的姑息治疗，如皮肤、脑、肺和胃肠道的孤立转移灶。对于肢端的恶性黑色素瘤，出现皮肤或皮下不可切除的转移时，可以采用肢体动脉热灌注化疗。

## 五、其他皮肤肿瘤

此外，存在一些其他少见的皮肤肿瘤，如：

➢皮肤 Merkel 细胞癌；

➢皮肤 T/B 细胞淋巴瘤；

➢组织细胞瘤；

➢肥大细胞瘤；

➢皮肤附属器恶性肿瘤，如原发毛囊的恶性毛根鞘瘤、毛根鞘癌、恶性毛母质瘤、汗腺来源的恶性小汗腺汗孔瘤、汗腺癌、恶性软骨样汗腺瘤、恶性螺旋腺瘤、恶性圆柱瘤、汗腺导管癌、黏液表皮样癌、皮肤微囊性附属器癌、汗腺上皮癌、腺样囊性癌、黏液癌、侵袭性乳头状腺癌、顶浆腺起源的乳房外 Paget 病、顶浆腺癌、皮脂腺起源的皮脂腺瘤、皮脂腺癌；

➢皮肤肉瘤：纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤、脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性神经鞘瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、血管外皮细胞瘤、卡波西肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、Enzinger 上皮样肉瘤、腱膜透明细胞肉瘤、骨外骨肉瘤、骨外软骨肉瘤；

➢皮肤转移癌。

## 参考文献


[1] Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med. 2001, 344: 975-983.

[2] AlbertMR, WeinstockMA. Keratinocyte carcinoma. CACancer J Clin. 2003, 53: 292-302.

[3] Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B. 2001, 63: 8-18.

[4] Balch M, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol. 2001, 19: 3635-3648.

[5] Balch M, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol. 2001, 19: 3622-3334.

[6] Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2002, 47: 1-17.

[7] Berwick M, Wiggins C. The current epidemiology of cutaneous malignant melanoma. Front Biosci. 2006, 11: 1244-1254.

[8] Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. JAMA. 2005, 294: 681-690.

[9] Housman T, Feldman S, Willford P, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. J Am Acad Dermatol. 2003, 48: 425-429.

[10] Johnson T, Rowe DM, Nelson BR, et al. Squamous cell carcinoma (excluding lip and oral mucosa). J Am Acad Dermatol. 1992, 26: 467-484.

[11] Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, et al. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: update of current concepts. Arch Dermatol. 2004, 40: 107-113.

[12] Johnson TM, Chang A, Redman B, et al. Management of melanoma with a multidisciplinary melanoma clinic model. J Am Acad Dermatol. 2000, 42: 820-826.

[13] Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, et al. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. J Am Acad Dermatol. 2006, 54: 19-27.

[14] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2006, 355: 1307-1317.

[15] National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/. Accessed March 2007.

[16] Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. Cancer. 2007, 109: 100-108.

[17] Rowe D, Carroll R, Day CJ. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol. 1989, 15: 315-328.

[18] Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl JMed. 2005, 353: 2262-2269.

[19] Stasko T, BrownMD, Carucci JA, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. Dermatol Surg. 2004, 30: 642-650.

[20] Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med. 2004, 351: 998-1012.

# 第 101 章　老化的造血系统

原著　Gurkamal S. Chatta, David A. Lipschitz
译者　张文英　朱宏丽

哈兹德老年医学

## 一、前　言

造血系统的衰老通常表现为对应激造血反映迟顿，也有人认为其与老年肿瘤、自身免疫性疾病、及感染的发生有关。20 多年以来，尽管我们对这种衰老变化的生理学基础还不清楚，但是我们对人类造血系统的认识已经有了很大的提高。然而就像造血生物学中那些重要发现一样，最初关于造血系统衰老的大多数突破性发现也是从老鼠模型实验中取得的。本章节主要从生物学方面讨论造血系统、淋巴造血系统与年龄相关的变化，及老年病人使用造血因子的适应证。

## 二、造血系统的生物学

造血系统来源于一小群造血干细胞（HSCs）。这群 HSCs 既可以自我复制，又可以分化成成熟的各种红系、粒系、巨核系的各种细胞。HSCs 先变成一系列定向祖细胞和前体细胞，再分化成成熟的细胞。每一种定向祖细胞或前体细胞都会减少 HSCs 自我复制的潜能，而使其易朝特定的谱系分化。HSCs 及其所在的基质微环境，加上可影响细胞增殖的造血因子，这三者之间复杂的相互反应密切地调节着造血系统。体内造血系统的有序发展和内环境的稳定都要求在自我更新、分化、成熟和细胞丢失之间保持严格的平衡。

1. 鼠类的造血系统　HSCs 不能被直接观察到，但可以通过它们重组和维持细胞生成作用的能力来定义和鉴别它们。骨髓中最早的从形态学上可以识别的细胞和红细胞分别是原始粒细胞和原始红细胞（图 101-1）。这些细胞是由形态上不可识别的祖细胞分化而来，这些祖细胞可以通过体外培养技术被首先鉴别。红系祖细胞有两种形式：一是较原始的祖细胞，比如红系爆式集落形成单位（BFU-E）；一种是较成熟的祖细胞，比如红系集落形成单位（CFU-E）。定向骨髓祖细胞也称作粒系/巨核系集落形成单位（CFU-GM），是与粒细胞最相近的祖细胞，它可分化为造血细胞和淋巴细胞的普通多潜能干细胞，依次提供定向祖细胞的分隔间。图 101-1 显示了以这种途径进行细胞增殖和分化的等级。

多潜能造血干细胞又被称为脾脏集落形成单位（CFU-S），这是因为其可在经杀伤性射线照射的小白鼠的脾脏中形成细胞集落，并且可在这种小白鼠的脾脏中扩增。有证据表明，细胞周期中 CFU-S 的数量是极少的，但是如果要求增加细胞再生，则细胞分裂周期可大大增加。CFU-S 具有自我复制的能力，凭借可高度自我复制的非定向 CFU-S 可产生更多的自我复制能力下降、分化能力上升的 CFU-S。

在接受杀伤性射线照射的小白鼠体内，通过具有不同的多向重建造血潜能祖细胞群的特征，利用现代化的多渠道流式细胞计数法和针对不同祖细胞表面标记物的抗体的可获得性已经证实了以上发现。在多种系小鼠体内包含所有的 HSC 活动，伴随着少量的骨髓细胞，这些细胞表型为 c-kit（+）、Lineag（L）（−）、Sca-1（+），还有众所周知的 KLS 细胞群。然而在 30 个 KLS 细胞中只有一个具有干细胞功能。同时也发现了另外两个小鼠骨髓标记物：flk2 和小鼠 CD34，因此，flk2（−）和 CD34（−）的 KLS 细胞是唯一拥有 KLS 片段的细胞，这种细胞重组多种系 HSC 的能力长久，同时这种细胞也被称为长期扩增干细胞或 LH-HSC。

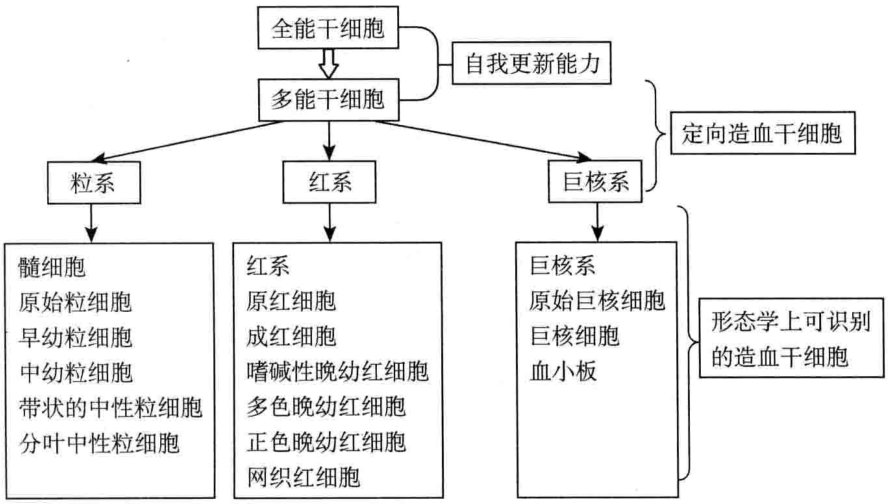



**图 101-1 从多能造血干细胞前体到原始造血细胞的层次与结构**

flk2(＋)和 CD34(＋)的 KLS 细胞片段可限制扩增潜能，被称为 ST-HSC。

2. 年龄对 CFU-S 和 LT-HSC 的影响 关于造血系统衰老的一个主要问题是多能造血干细胞(HSC)是否具有有限的复制能力。长期骨髓培养的研究显示出造血作用的维持与那些实施骨髓培养的供者的年龄有相反的变化。造血干细胞被连续转移至已丧失造血功能的动物体内，及其他使用连续移植的研究都显示出其自我复制能力的逐渐丧失。因此，来自于年轻供者的 CFU-S 比来自于老年供者的 CFU-S 能更好地使受辐照的老鼠的骨髓再增殖。HSC 有限的复制能力在一个老鼠模型体内也被发现了。尽管有限，但 HSCs 的寿命也超过一个物种的潜在寿命。

通过发现阶段专属膜标记物，现在有可能区分出长期和短期 HSCs，因此能更准确地分析和年龄有关的 CFU-S 的亚型的变化。对于来自老龄老鼠的干细胞而言，具有 LT-HSC 和 ST-HSC 表型的离体骨髓细胞显示出在细胞频率方面有 5 倍的增长。然而，它们的功能能力仅仅是年轻老鼠同样细胞的 1/4。衰老对干细胞谱系潜能的影响现在通过从年轻的和年老的老鼠向年轻的同类系受体移植有限数量纯化的 LT-HSC 而被研究出来，接着是对供体 B 细胞、T 细胞和髓样细胞谱系在移植后多时间点细胞比例的分析。这些研究说明了在移植了老的 HSC 的老鼠中全部的供体重建在持续减小；而且，还指出来自老龄老鼠的 LT-HSCs 更倾向于骨髓分化，同时在形成成熟淋巴细胞上是不足的。这种髓-淋巴样分化的形式不受衰老的骨髓微环境的影响，主要被认为是衰老的 LT-HSC 的内在属性。此外，在慢性髓细胞白血病(CML)的鼠类模型，患 CML 的老年动物主要发展成骨髓疾病而很少涉及淋巴，这与患 CML 的动物同时涉及骨髓和淋巴谱系不同。因此，曾经假定成年人白血病的髓系优势可能部分是由年龄相关的淋巴细胞生成不足导致的。衰老的 LT-HSCs 的基因表达分析支持这一假设，它揭示①淋巴系基因下调 2～12 倍；②髓系基因上调 2～6 倍；③白血病原癌基因上调 2～5 倍，如 Aml 1，Pml，Eto。由于衰老，在 LT-HSC 中有 700 多个基因被发现有不同的调节方式，这些基因包括上调的感染和应激反应基因，这些基因上调染色体改变，下调 DNA 修复。

3. 衰老对骨髓功能的影响 年龄对特定的 HSC 数量和已分化的骨髓造血细胞数量的影响也已经被证实。在小白鼠体内，与年龄无关的红细胞数量(BFU-E，CFU-E)或粒-单核系(CFU-GM)祖细胞的数量减少了。血液中红细胞的生存不随年龄而改变，血清铁和血红蛋白铁的循环不受年龄影响，血液中红细胞计数也是正常的。由于血清容量的增加，老年老鼠看起来像贫血。这些还有其他一些发现表明基本的造血并未随年龄改变而改变。然而，当造血需求增加时，老年造

血系统的表现为能力不足。例如，在静脉切开放血之后，老年老鼠的血红蛋白含量恢复得比年轻老鼠慢；而且，同年轻动物相比，如果年老的动物被放置在一个高度的暗槽里，其血红蛋白的预期增加量更加变化不定且趋向于更低。对骨髓谱系也做过同样的观察，老年老鼠在骨髓衰竭后其受细菌感染的可能性比年轻老鼠要大。对老鼠的研究显示，对越接近最大预期寿命的老鼠，其衰老的造血系统就越脆弱。当48个月大的C57BL/6老鼠分别被关在笼子里时，它们的造血系统没有什么变化。然而，如果把五只为一群一同关在一个笼子里时，它们更容易患上贫血，而且骨髓中干细胞的数量也在减少。因此，衰老的造血系统的中心特点是在面对刺激诱导的造血时其反应低下，而且不能维持造血功能。

HSC功能下降的机制目前还不清楚。最近，有人认为潜在的年龄依赖性的HSC下降的主要的统一机制可能是DNA破坏的累积性。有人已经从一些基因修复途径的角度如核苷切除修复($XPD^{TTD}$鼠)、端粒维持($mTR^{-/-}$鼠)、异基因末端融合($Ku80^{-/-}$鼠)来研究老鼠的储备及功能与年龄的关系。人工破坏特定基因的老鼠没有一只减少了HSC的数量或干细胞频率。然而，HSC有用的能力受到了压力的严重影响，引起重组再生潜能的丧失、自我复制的减少、细胞凋亡增加，最终出现功能衰竭；而且，野生型的HSC随着年龄增长，内源性的DNA损伤越来越显著。有人认为这些数据与DNA损伤有关，DNA损伤是干细胞衰老的生理机制。干细胞衰老可能引起衰老的组织在紧急应激下或损伤后其恢复造血的能力下降。研究人员正致力于分析HSC衰老的分子学机制。细胞周期基因的分析曾经提示周期依赖的抑制因子P21和P18在HSC的功能方面有相反的作用。在一系列老鼠移植物移入实验中，P21的缺失加速了定向造血干细胞的衰竭，P18的缺失促进了L7-HSC的植入潜能。

## 三、年龄对人类造血系统的影响

1. *正常造血* 人类造血系统来源于一群干细胞，这些干细胞既可以自我更新，也可以沿着某种种系分化，从而形成成熟的红系、粒系和细胞式血小板。骨髓祖细胞能以在成熟过程中连续表达的表面标记物为基础进行自我丰富。谈到粒系细胞，它们的表面标记物为CD33和CD34。骨髓中大多数粒细胞表面表达CD33，只有更加原始的祖细胞(占骨髓细胞的1%～4%)表达CD34。因此，粒系集落形成细胞的祖细胞(pre-CFU)只表达CD34，缺乏CD33和成熟的淋巴细胞和粒细胞表达的其他抗原。因此，在人类和狒狒体内经杀伤性射线照射后，$CD34^+$的骨髓细胞可以转移和重组造血系统，在骨髓和循环中表达CD34的细胞可代替干细胞的功能。

祖细胞要增殖和分化为成熟的血细胞需要在干细胞、基质细胞和细胞外基质间有紧密联系，而且还需要造血生长因子(HGFs)调节。HGFs由多种细胞产生，以其自身行为为基础，其特点是多重造血，例如干细胞因子(SCF)、肥大细胞生长因子、白介素-3(IL-3)和粒系-巨核系集落刺激因子(GM-CSF)，或作为种系限制造血，例如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨核系集落刺激因子(MGF)、红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)和T细胞生长因子(IL-2)。除了上述的细胞因子外，更多的细胞抑制因子参与调节淋巴造血系统，如表101-1。这些细胞因子由多种细胞产生，有广泛的生物学效应，参与多种细胞反应。最近，G-CSF、GM-CSF、EPO和IL-2在临床应用中较常见。

G-CSF是一种分子量24kDa的糖蛋白，可促进骨髓细胞的生长和成熟，特别是体内或体外中性祖细胞的生长和成熟，通常可以获得的G-CSF有两种重组形式。非格司汀(抗中性白细胞减少药)与其内生物比较分子量小，非糖基化，但有相同的生物学功能。派格非格司汀(拉斯坦)是G-CSF的糖基化形式，由于延长了血浆半衰期，允许每个化疗周期(14～21d)用药一次，而不是像非格司汀每天用药。在三个随即临床试验中显示派格非格司汀比非格司汀更加安全有效。第Ⅲ阶段的研究证实，重组人rhG-SCF在改善癌症病人化疗后中性粒细胞减少症和治疗多种慢性中性粒细胞减少症的过程中安全有效。G-CSF也常规用于动员外周血干细胞。它在治疗急性白血病和骨髓增生不良方面的作用尚存争议。G-CSF通常经皮下注射，耐受性好，除髓性骨痛和注射部位局部红疹外，尚无其他不良反应报道。

表 101-1 调节造血的细胞因子

| 淋巴因子 | 主要的生物学性质 |
| --- | --- |
| IL-1 | 激活静息的 T 细胞;引起发热;激活内皮细胞和巨噬细胞 |
| IL-2 | 活性 T 细胞生长因子;其他淋巴因子的综合 |
| IL-3 | 支持多能骨髓干细胞生长 |
| IL-6 | B 细胞生长因子 |
| IL-7 | B 细胞和 T 细胞生长因子 |
| IL-12 | 促进幼稚 CD4＋T 细胞分化成 Th1 亚型 |
| 干细胞因子(SCF) | 促进原始祖细胞增殖 |
| 粒系-单核系集落刺激因子(GM-CSF) | 促进中性粒细胞、酸性粒细胞和巨核细胞系细胞的生长 |
| 粒系集落刺激因子(G-CSF) | 促进中性粒细胞的生长 |
| 单核系集落刺激因子(M-CSF) | 促进单核细胞和巨噬细胞的生长 |
| EPO | 促进红细胞的生长 |
| TPO | 刺激巨核细胞和血小板的产生 |

GM-CSF 是一种糖基化的分子量 22kDa 的多肽,与 G-CSF 相比有更广泛的细胞靶位。通常使用的重组人 rhGM-SCF 的两种形式是沙格司汀(重组 GM-CSF)和莫拉司汀(非糖基化,或来自大肠埃希菌)。GM-CSF 在引起中性粒细胞增多和调动外周血干细胞(PBSGs)方面的效果与 G-CSF 非常相似。GM-CSF 是第一个被报道的可促进恶性淋巴瘤患者自体骨髓移植后骨髓恢复的细胞因子。最近又有证据显示,GM-CSF 可用于老年 AML。GM-CSF 作为疫苗辅助用药的作用,特别是其吸引树突状细胞到局部注射部位的能力正在研究中。由于它广泛的生物学效益,GM-CSF 可引起全身性的毒性反应,并且当大剂量使用时要特别注意毛细血管池漏综合征。

EPO 是一种分子量 34～39kDa 的糖蛋白,在红细胞中选择性地发挥作用。从 1985 年开始,EPO 在临床上就被用于肾病末期的病人。FDA 批准的两种外源性药物可刺激细胞生成和重组人 EPO:(易普辛或 Procrit 药名)和达比普辛(Aranesp 药名)。后者有较重的糖基化并且作用时间较前者长。EPO 也广泛用于治疗癌症相关的贫血。它的靶血红蛋白通常是 110g/L,高剂量是好是坏一直备受争议。EPO 耐受好,主要的不良反应是血小板减少,已经在一组透析病人体内发现。

2. 年龄相关的淋巴造血系统　对于人类来说,环境变化对人体有长期而复杂的影响,因此,对老年人造血能力的评估是极其困难的。图 101-2 显示了大量调节老年人红细胞生成功能的因素。对按照正常血液学标准精心挑选的一组健康的年轻人和老年受试者进行的广泛研究显示,末梢血或铁动力学数据没有显著的差异(表 101-2);而且,研究人员还证明年轻人与老年人在骨髓细胞的数量和前体细胞的分化方面没有显著性差异。对新墨西哥州一组丰富的受试者的有关血液学参数方面的一系列长期研究也发现在 3 年的随访中没有出现血液学问题和异常。

基于这些观察和以上的动物研究表明,衰老过程主要对刺激驱使的造血有影响,对基本状态仅有小的或几乎没有影响。过去曾经认为与年龄相关的骨髓祖细胞的缺失、骨髓微环境的变化、生长调节因子的减产或这些机制联合引起了走向造血干细胞对压力的迟钝反应。然而,在一些领域数据是矛盾的,这可能部分是由于衰老过程的巨大异质性,部分是由于潜在疾病影响与本身衰老的影响二者很难独立。以下将总结性介绍一下年龄对造血系统的影响。

3. 髓系

(1)定向造血干细胞:对骨髓定向造血干细胞的研究在增多,而对老年人这方面研究的报道整体数量没有增加,甚至在减少。当分别从年轻人或老年人体内分离出 $CD34^+$ 细胞,然后在培养中进行含量测定时,发现定向骨髓干细胞大小相似,特别是 $CD34^+$ 骨髓细胞,在两组人群中都发现了

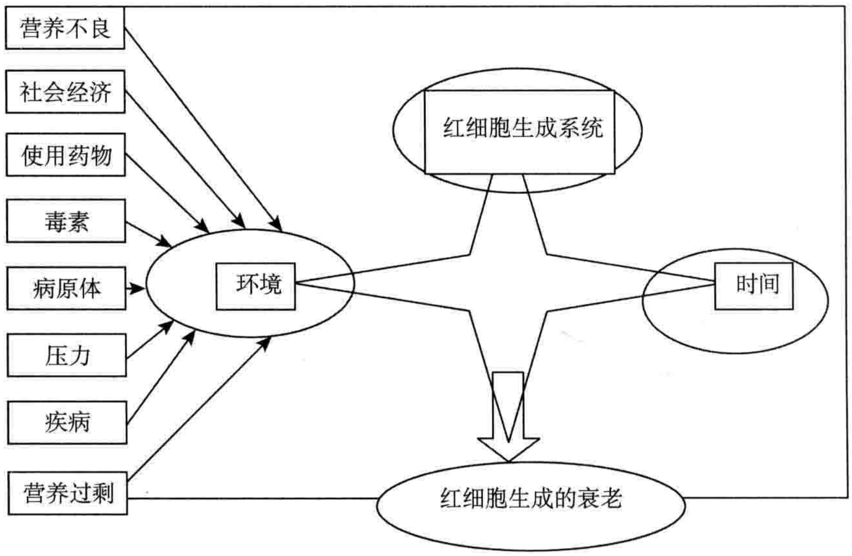



**图 101-2 可能改变与年龄相关红细胞生成递减的外部变量**

**表 101-2 年轻人和老年人造血正常物质概貌**

| | 年轻人 | 老年人 |
|---|---|---|
| 年龄 | 34±2.0* | 78±2.0 |
| 血红蛋白 | 15±0.3 | 15±0.2 |
| 平均细胞体积 | 89±0.9 | 91±1.8 |
| 血清铁 | 107±8.1 | 93±5.0 |
| 总铁结合力 | 297±10 | 307±13 |
| 饱和度 | 36±3.0 | 30±2.2 |
| 血清铁蛋白 | 126±17 | 219±26 |
| 卟啉:亚铁血红素 | 24±1.4 | 22±1.8 |
| 维他命 $B_{12}$ | 476±34 | 451±34 |
| 血清叶酸 | 5.6±0.8 | 4.8±0.5 |
| 网织红细胞计数 | 1.1±0.3 | 1.0±0.2 |
| 白细胞 | 8.8±0.4 | 7.6±0.5 |
| 中性粒细胞 | 5.9±0.3 | 4.5±0.6 |
| 淋巴细胞 | 1.9±0.8 | 1.9±0.3 |
| 血小板 | 361±38 | 277±2.1 |
| 红细胞转换铁 | 0.5±0.1 | 0.5±0.1 |
| 总骨髓细胞 | 38±16 | 40±15 |
| CFU-C | 0.9±0.3 | 0.7±0.2 |

*平均值±标准差

数据来自于 Lipschitz DA,营养、年龄和免疫造血系统。Clin Geriatr Med,1987,3(2):P319-328

这点。然而,来自于老年个体的 $CD34^+$ 骨髓细胞在体外培养形成集落时,其要求的 G-CSF 浓度是来自于年轻个体的细胞要求的两倍。在所有这些研究中,受试者的数量是相对小的。目前,还没有关于人类年龄对非常原始的骨髓祖细胞即 $CD34^+$ Lin-细胞的影响的报道,也很少有关于人类衰老过程中循环祖细胞的变化方面的信息。然而,至少在 G-CSF 的反应方面有报道,即老年人动员外周血集落形成细胞的能力在减小。假设可以把增加动员因子 PBSC 的使用作为高剂量化疗方案的一部分,这是有潜在的临床意义的。

众所周知,与体细胞复制的历史有关的端粒酶长度在研究定向造血干细胞时也已经被研究过,即成年人 CD34+CD38L0 干细胞比来自于胎儿肝脏和来自于脐带血的 CD34+CD38L0 干细胞有较短的端粒酶。接受骨髓移植者的血细胞端比他们各自供者的端粒平均少 0.4kb(千碱基),基本上在 15 岁左右可被发现。这说明人类干细胞的复制能力可能是有限的,特别是在有复制压力时更加衰弱。

①多形核中性粒细胞。多形核中性粒细胞(PMN)通过产生毒性分子和释放出的中性颗粒上的酶来吞噬和杀伤细菌。在杀伤细菌的过程中,中性粒细胞的新陈代谢率增加 100 倍并且产生爆发性的氧摄取率的反应。因此,可以通过暴露的 PMNs 产生的一系列趋化性肽或其他可以刺激呼吸爆发的反应物和细胞内的氧化代谢情况评估 PMN 的功能。

研究人员还发现,老年人中性粒细胞的氧爆

发活动减少,并且在去颗粒过程中多种中性粒细胞酶水平下降。年龄的主要缺陷表现在三磷腺苷和二酰甘油的前体即代谢活跃的磷酸肌醇浓度的下降。这种PMN功能的缺陷还不足以干扰老年人的中性粒细胞吞噬和杀伤细胞的能力。然而,当病人处于蛋白质缺乏状态时,PMN储备能力的减少可能引起临床反应。这些发现可能不完全解释经常伴有营养不良的老年住院病人会发生高度流行性严重的细菌感染。有其他研究从不同的方面评估在衰老过程中PMN的功能,例如黏附、趋化作用、食菌作用、杀生物能力和细胞因子反应。这些研究均报道在个体细胞水平方面并非PMN的量也非PMN的功能在随着年龄改变。因此,至少对于健康的老年人来说,中性粒细胞的产生和功能都可使用外院校的G-CSF调节到与年轻人相当的水平。

②单核细胞和巨噬细胞。循环中的单核细胞在组织中转变成巨噬细胞,并且成为处理抗原的主要细胞。这些细胞的数量和功能并未受到衰老过程的影响,关于年龄对树突细胞处理和呈现抗原的能力的影响方面的信息如果有的话那也是很少的。

③红细胞。尽管不可解释的贫血经常发生在健康老年人身上,但目前还不清楚年龄是否影响红细胞的基线数量。然而,我们已经了解到老年动物的红细胞对造血应激的反应是迟钝的,可以想到老年人的红细胞也不是最优秀的。

(2)造血生长因子:年龄相关的造血因子的减少,特别是骨髓间质细胞的减少导致了造血干细胞对压力的反应迟钝。然而,对于人类来说,可获得的数据表明,至少在严重感染时,年轻人和老年人G-CSF上升的水平相当。老年贫血患者的EPO水平和年轻人的没有显著差异。已经被换气的红系干细胞反应性的改变可能是引起健康老年人不可解释性贫血的原因,因在相同条件下被激发的年轻老鼠比老年老鼠的骨髓生成细胞反应迟钝。也有研究人员发现,在衰老过程中,生长因子IL-6的产生增加,因此,可以得出一个观点:衰老与不同生长因子的产生不足或者过剩引起的造血环境失调有关。

4. 淋巴系统　免疫系统的大多数构成成分均遭遇了年龄相关的重组,引起了不同组分功能的提高或下降。年龄对细胞介导的诱变和体液免疫的影响将在第3章详细介绍,不包括在本章中。

## 四、造血生长因子在老年人中的作用

新出现的一致意见认为年龄本身对稳定的造血状态有不可估计的影响。年龄相关的缺陷是较敏感的,并且当出现累积性的或条件式的造血刺激时,易引起临床表现。一些相关的研究已经得出了在老年人群中使用生长因子的。研究人员已经研究了在癌症化疗期间,在再生障碍性贫血、骨髓发育不良、慢性粒细胞白血病和贫血的情况下,使用包括重组GM-CSF、G-CSF、EPO在内的细胞生长因子的效果。当血红蛋白水平和总的中性粒细胞计数达到(滴定)终点时,不同剂量的造血因子,引起的造血刺激时间和绝对造血刺激水平和年龄无关。

在一项前瞻性研究中,对19名年轻志愿者和19名健康的老年志愿者使用重组人类粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF),从而评估其在血液和骨髓中的效果。当给这些志愿者皮下注射rhG-CSF两周后,这两个年龄组均耐受良好,在PMN(多形核中性白细胞)反应中有相等的增加。PMNs在血液中的增加是剂量依赖型的,使用30mg时增加5倍,使用300mg时增加15倍。在PMN对rhG-CSF反应的强度和时间上没有发现其年龄相关性。在骨髓中,rhG-CSF最早引起了早幼粒和中幼粒细胞的增殖,但对于原始粒细胞却没有显著改变。这些发现表明,G-CSF扩增的是CFU-GM远端阶段骨髓池,而这种骨髓途径在健康的老年人中被完好地保存。唯一可观察到的年龄相关的改变是在老年人体内rhG-CSF引起的外周血CFU-GM的动员能力下降。在这些研究中,G-CSF使用的剂量是适度的(5mg/kg),因此,目前还不清楚常规使用的G-CSF的动员剂量[即10～30μg/(kg·d)],是否是进一步强调还是忽略了年轻人和老年人之间的不同。

因此,在可获得的数据的基础上,对老年人使用造血生长因子的适应证同一般人群没有显著区别,表101-3总结了老年人使用的有特殊相关性的生长因子。当老年癌症患者对治疗相关的发病率和死亡率的敏感性增高时,我们就更应该使用生长因子了,其避免了像出血和感染这类并发症的发生。

表 101-3 老年人使用的生长因子

| 生长因子 | 分子量(千道尔) | 适应证 |
| --- | --- | --- |
| G-CSF | 24 | 化疗相关的中性白细胞减少<br>慢性的和药物引起的中性粒细胞的减少<br>外周血干细胞移植<br>骨髓发育不良 |
| EPO | 34～39 | 伴贫血的致命性疾病<br>癌症病人的贫血<br>骨髓发育不良 |
| GM-CSF | 22 | 同 G-CSF |

## 五、总 结

从器官水平或细胞水平评价年龄对造血作用的影响，证明了老年人造血储备能力的下降；而且在低水平下，对衰老的反应更敏感。给一个相对的刺激，老年人与年轻人相比，造血异常可能发生较早，而且较严重。对于人类，早期造血与年龄的关系仍需要进一步阐明，就像大多数在 HSC 生物学方面的突破来自于老鼠模型一样。假如不能在大型动物身上做基因敲除或一系列移植实验，那么更多的努力将被花费在实验策略上。通过测定粒细胞端粒酶的平均长度或在反转录病毒介导的基因转移后利用基因示踪技术，已经在大、小动物身上对 HSC 的动力学和复制频率做了研究。这些工作表明，狒狒和猴子与猫和老鼠相比，其 HSCs 复制更慢。然而，相对动物的寿命来说，HSC 复制的平均时间对该物种来说是合理的且是不变的。

基因组不稳定、DNA 修复的损伤和相继的遗传和后天的变化影响了造血系统衰老的许多方面，我们对此已有了进一步的认识。过早老化症、DNA 修复缺陷和 HSC 功能损伤之间的联系进一步强调了这一点。因此，DNA 损伤的累积可能是年龄相关的衰退的统一机制。现可获得的几个新的动物模型拥有不同的 DNA 修复途径，揭示了特定的 DNA 修复途径与保留或损伤干细胞功能之间的联系。对这些途径的分析可能也表明干细胞有逆转造血作用随年龄衰退的功能。

## 参考文献


[1] Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hematopoietic growth factors in the older cancer patient.Curr Opin Hematol.2001;8(3):170-187.

[2] Chambers SM et al. Aging hematopoietic stem cells decline in function and exhibit epigenetic dysregulation.PLoS Biol.2007;5(8):e201.

[3] Chatta GS, Dale DC. Aging and haemopoiesis. Implications for treatment with haemopoietic growth factors.Drugs Aging.1996;9(1):37-47.

[4] Chatta GS et al. Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers.Blood.1994;84(9):2923-2929.

[5] Chatta GS et al. Hematopoietic progenitors and aging: alterations in granulocytic precursors and responsiveness to recombinant human G-CSF, GM-CSF, and IL-3. J Gerontol. 1993; 48 (5): M207-M212.

[6] Globerson A. Hematopoietic stem cells and aging. Exp Gerontol.1999;34(2):137-146.

[7] Kamminga LM et al. The Polycomb group gene Ezh2 prevents hematopoietic stem cell exhaustion. Blood.2006;107(5):2170-2179.

[8] Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. Best Pract Res Clin Haematol.2005;18(3):433-438.

[9] May G, Enver T. The lineage commitment and self-renewal of blood stem cells. In: Zon LI, ed. Hematopoiesis: A Developmental Approach. New York, New York: Oxford University Press; 2001.

[10] Metcalf D. On hematopoietic stem cell fate. Immunity.2007;26(6):669-673.

[11] Morrison SJ et al. The aging of hematopoietic stem-cells.Nat Med.1996;2(9):1011-1016.

[12] Nijnik A et al. DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing. Nature. 2007; 447 (7145):686-690.

[13] Park Y, Gerson SL.DNA repair defects in stem cell function and aging. Annu Rev Med. 2005; 56: 495-508.

[14] Rossi DJ, Bryder D, Weissman IL. Hematopoietic stem cell aging: mechanism and consequence. Exp Gerontol.2007;42(5):385-390.

[15] Rossi DJ et al. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. Nature.2007;447(7145):725-729.

[16] Rowe JM et al. A randomized placebo-controlled phase Ⅲ study of granulocytemacrophage colony-stimulating factor in adult patients(>55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). Blood.1995;86(2):457-462.

[17] Smith TJ et al.2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006;24(19):3187-3205.

[18] Stone RM et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med.1995;332(25):1671-1677.

[19] Van Zant G, Liang Y. The role of stem cells in aging. Exp Hematol.2003;31(8):659-672.

[20] Yu H et al. Hematopoietic stem cell exhaustion impacted by p18 INK4 C and p21 Cip1/Waf1 in opposite manners. Blood.2006;107(3):1200-1206.

# 第102章　贫　血

原著　Paulo H. M. Chaves
译者　卢学春　朱宏丽



贫血在老年人群中常见，最近几十年有关老年人贫血的问题备受关注，相关的流行病学研究也逐年增多。老年人贫血的原因很多，常常与个体合并的慢性病状态有关。老年人贫血的临床表现复杂，多数情况下无症状或无特异性表现。除非是严重贫血，否则一般认为贫血无关紧要，或者是衰老的正常表现，或者被认为是慢性病的一个伴随现象而已。不过，综合目前的数据发现，这种观点是错误的。很多研究得出的一致结论是，即便轻度贫血，也是老年人群作用较强的一个独立不良预后因素，其中包括体力下降、认识功能减退、体力和心理承受能力脆弱、残疾和死亡等。除了预后相关性以外，有人推测即便是程度不重的贫血，也会引起上述这些异常的疾病状态。及时纠正贫血，可以在很大程度上改善老年人的预后。上述这些设想还有待进一步证实。未来的研究包括大样本随机对照研究（RCTs），期望能够发现，及时纠正老年人群的轻度贫血是否可以预防或避免额外致残率和（或）致死率。在这种情况下，本章以老年医学的医务工作者为对象，总结有关老年人群贫血的相关内容，其中包括流行病学、贫血相关的不良临床预后以及有效的干预时机等。

## 一、老年人贫血的定义

从概念上讲，贫血是由于循环血液中红细胞（RBCs）数量的减少引起的一组临床综合征。但在临床实践中，贫血是指以下任何一项指标的降低：全血血红蛋白浓度（Hb）；全血中红细胞所占的比积-血细胞比容（Hct）；和（或）标准体积的全血中红细胞的数量（RBCs）；一般情况下 Hb 表示为 g/dl（我国目前通用的表示方法为 g/L），Hct 表示为%，而红细胞计数表示的是每微升中红细胞的百万数值（我国目前通用的红细胞表示方法为$\times 10^{12}$/L）。为了和文献一致，在本章中我们使用 Hb 作为贫血的关键指标。

一般情况下，老年贫血的诊断标准采用的是世界卫生组织（WHO）的标准，该标准发表于1968年WHO关于营养性贫血的报告。根据这一标准，贫血定义为老年女性 Hb 低于 12g/dl，老年男性低于 13g/dl。这种性别差异源于老年男性和女性 Hb 在体内的分布差异。这一标准与 Wintrobe 在1933年提出的标准一致。对于老年人，判断贫血的血红蛋白界值也较低，这是由于一般认为老年人群的血红蛋白浓度较低是“正常现象”。不过，应当承认，用于定义老年人贫血的方法还存在一定的局限性。当前用于确定贫血界值的方法已经有所不同，主要依据的是统计学分布情况，也就是说，首先计算出明显健康人群的血红蛋白平均值作为标准参考值，判断个体是否有贫血的根据是看其血红蛋白水平是否低于2倍标准差（SD）。虽然在一般情况下，这是一个确认生物学指标“正常范围”低限有用的传统方法，但它也具有局限性。所谓明显健康的老年人群，一般是依据老年人自身提供的疾病情况确定的，很容易包括那些可能患有亚临床疾病患者以及健康人出现异常状况者（如炎症、肾功能下降等）。这些亚临床因素可能会导致整个老年人群的血红蛋白水平发生左偏移（朝向低水平）。因此，采用－2SD作为判断标准可能会产生偏倚，即可能会低于定义的血红蛋白界值。另外，这种统计学分布方法认为，血红蛋白水平－2SD者（异常）和介于－2SD与＋2SD之间（“正常”范围）者，这种差异是

有意义的，但并没有把血红蛋白水平与临床预后的直接关系考虑在内。实际上，最近的流行病学研究证实，血红蛋白与临床主要的不良预后有关，且这种相关具有连续性(见“贫血的预后”)。一个显著的特点就是血红蛋白浓度最低时预后最差。随着血红蛋白浓度由低至中度正常，不良预后的风险逐渐减少(图 102-1)。即便血红蛋白在“正常范围”内，也存在预后风险梯度，在正常范围的下限内，与正常范围的中度以上水平相比，血红蛋白的每一个标准差值都对应一个较高的预后不良风险，包括疾病易感性、致残和死亡。与此相一致的是，检测血清促红细胞生成素的浓度结果发现，在老年女性，在血红蛋白正常低限者，血清促红细胞生成素的浓度较高，而血红蛋白中度正常者偏低(图 102-2)。总之，研究证据表明，虽然目前 WHO 关于老年贫血制订了一个严格的标准，但这个标准可能并不合适，至少在预测风险方面不合适。

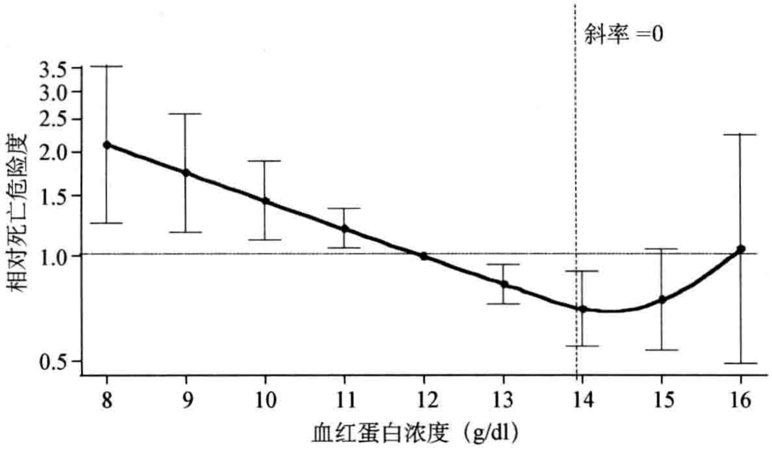



**图 102-1　社区患病老年女性血红蛋白(Hb)浓度和 5 年总体死亡率(女性健康和衰老研究 Ⅰ，1992－2000)。图中显示的是与血红蛋白浓度为 12g/L 时相比，不同血红蛋白浓度的相对死亡危险度估计值。曲线代表的是不同血红蛋白浓度的相对死亡风险变化，条带表示的是 95%可信区间。图中也显示了血红蛋白浓度为 13.9g/dl 时死亡风险的斜率有所下降，但无统计学意义(即 95%可信区间的斜率包括 0)。Y 轴的数值是经过转化后的结果，例如如果图中显示风险度(HR＝2)增加 2，则与用程度表示的风险减少(HR＝0.5)是一样的意思。风险的估计值都是校正后的结果，其中包括年龄、种族、充血性心力衰竭、冠心病、周围动脉疾病、卒中、肺疾病、肿瘤、估计的肌酐清除率、踝臂指数、抑郁、体重指数、吸烟、教育程度、日常体力活动减退情况以及机体功能减退受累部位的数量等(Chaves PHM，Xue Q-L，Guralnik JM，et al. 社区患病老年妇女的正常血红蛋白浓度是多少？J Am Geriatr Soc，2004，52(11)：1811-1816. 本图经授权后有所改动)**

目前，有人提出根据种族不同制定不同的贫血标准。最近有一项关于健康、衰老和体质组的研究支持这一观点。在这项研究中，虽然患病的负担和选择偏倚可能对研究结果的影响不能除外，但种族对按照 WHO 标准诊断的贫血相关总死亡率(6 年以上)和总患病率(4 年以上)都有影响。也就是说，在白种人中，贫血与死亡率和致病率的增加有关，而在黑种人则否。

最后也应该承认，从风险发生预测的角度来判断老年人血红蛋白浓度的角度并不一定适用于

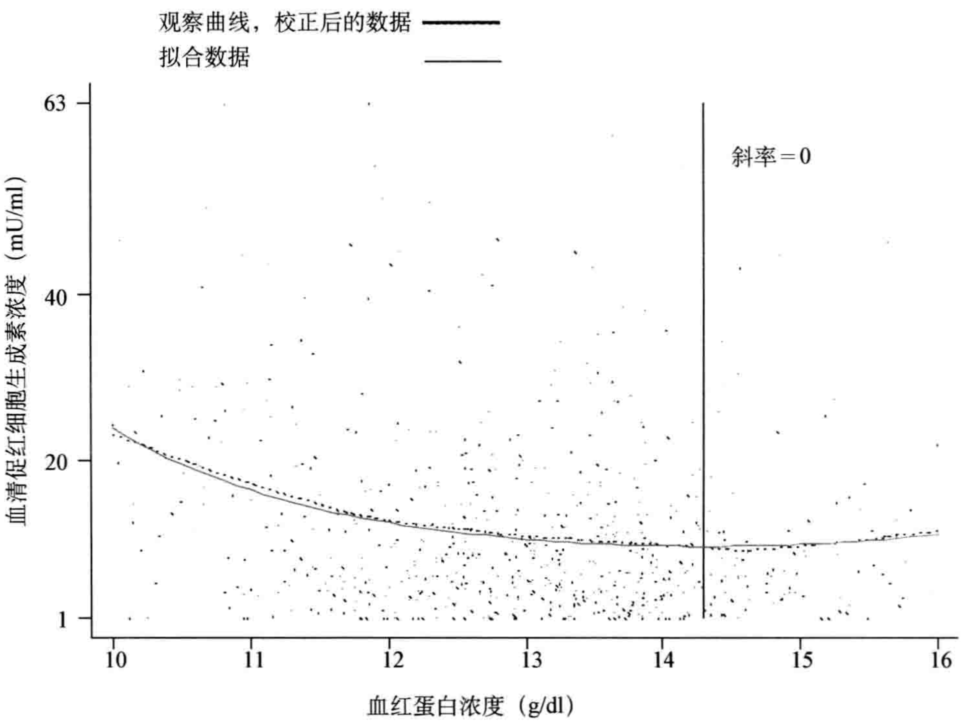



**图 102-2 图中显示的是社区老年女性患者血清促红细胞生成素与血红蛋白(Hb)浓度关系的曲线(女性健康与衰老研究Ⅰ,1992－1995)。在血红蛋白界值为 14.3(95%,CI＝13.2～15.4)时,EPO 对 Hb 曲线的斜率为 0。Hb 浓度为 12g/L 时 EPO 为 28%,比血红蛋白浓度为 13.9g/dl(95%CI＝15%～44%)时要高。根据年龄、种族和肌酐清除率进行调整后,这种差异不变。观察曲线(平滑)和拟合曲线相似,说明此模型恰当可用(Chaves PHM,Xue Q-L,Guralnik JM,et al. What does constitute normal hemoglobin concentration in community-dwelling disable older women? J Am Geriatr Soc,2004,52(11):1811-1816. 本图经授权后有所改动。)**

其他临床情况。实际上,目前关于老年人预后相关的“恰当的血红蛋白浓度”,不同研究报道之间存在着差异(见“治疗策略”)。

## 二、贫血的流行病学特征和贫血类型

1. 流行病学　老年贫血的流行病学特征依观察方法不同而有所不同。有研究发现,长期在医疗保健机构内的老年人其贫血的发生率要高于社区的普通老年人群,如在养老院内。这种差异可能反映了这样一个事实,即贫血与健康体能状况不佳有关。在同一类机构内贫血的发生率也存在差异,这可能要归于研究方法的差异,如目标人群的背景特征、治疗反应情况以及贫血的定义等方面都存在差别。

第三届全美健康和营养检查流行病学调查(NHANES Ⅲ,1988－1994)是一项大样本研究,最近的研究结果报道了贫血的发病情况。在这项研究中,老年男性的贫血发病率为 11%,而老年女性为 10.2%。总的来看,65 岁及以上的社区老年人贫血的发病率为 10.6%。不过,不同年龄之间还是存在显著差异(图 102-3)。无论男女,在 65 岁及以上时,随着年龄的增长,贫血的发生率随之增长,在 85 岁及以上时达到顶峰;而在 65－74 岁的年龄组,女性的贫血发病率比男性稍高;不过,在 75－84 岁,以及 85 岁及以上年龄组,男性的贫血发病率要显著高于女性。

与男性贫血的血红蛋白值分布特征相比,老年女性的贫血有左移的趋势,也就是说,血红蛋白的数值更低(图 102-4)。只有极少数社区老年人的贫血程度是严重的,在低于10g/dl的贫血患

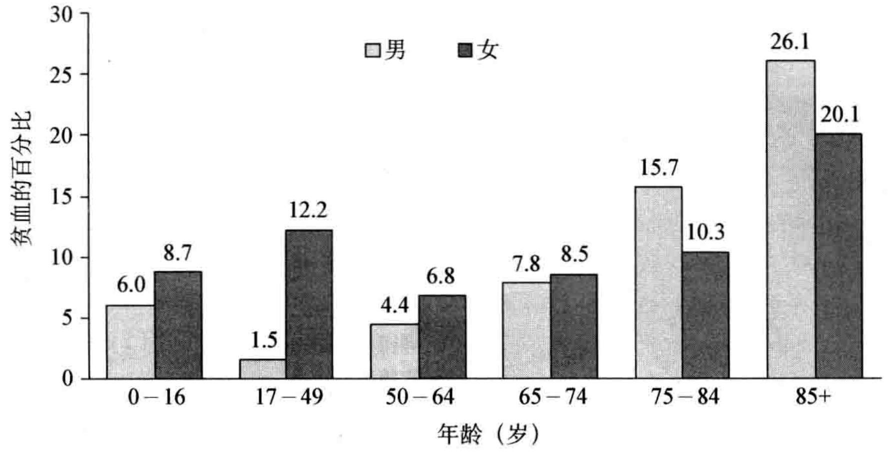



**图 102-3　贫血患者不同年龄和性别的百分比(国立健康和营养检查流行病学调查(NHANES)Ⅲ,1 期和 2 期,1988－1994)。**(Guralnik JM,Eisenstaedt RS,Ferrucci L,et al. Prevalence of anemia in persons 65 yrs and older in the United States:evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood,2004,104:2263-2268.)

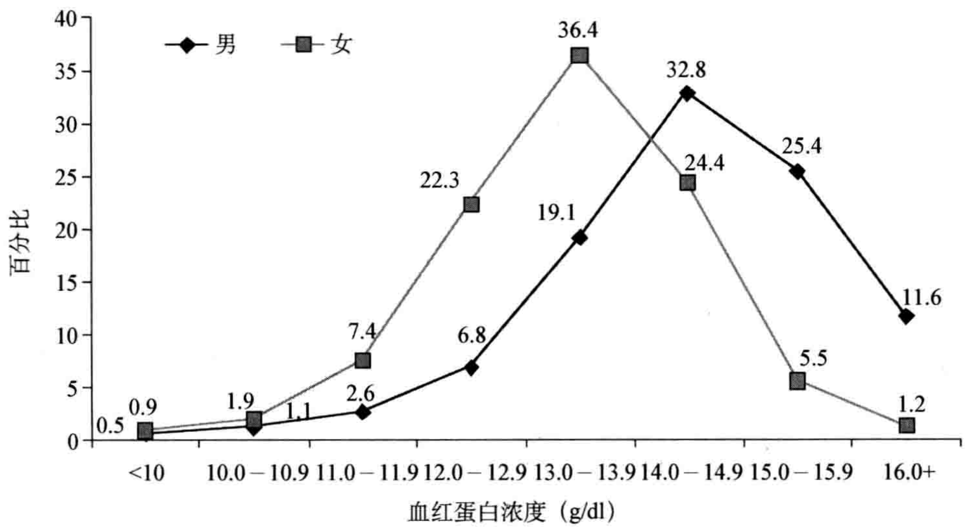



**图 102-4　社区 65 岁及以上老年人,不同性别血红蛋白浓度分布曲线[国立健康和营养调查(NHANES)Ⅲ,1 期和 2 期,1988－1994]。**(Guralnik JM,Eisenstaedt RS,Ferrucci L,et al. Prevalence of anemia in persons 65 yrs and older in the United States:evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004;104:2263-2268.)

者当中,所占比例不到 1%(图 102-4)。另外,在该项研究中还发现,不同种族之间贫血发病率有显著差异(图 102-5)。在非西班牙裔白种人当中最低,而在非西班牙裔黑种人中最高。墨西哥裔美国人稍高于非西班牙裔白种人。

2. 贫血的类型　贫血可以按照多种不同的方法进行分类。在有关老年性贫血的文献中,一个比较实用的分类方法是把老年性贫血分为以下几个主要类型:营养缺乏性、慢性肾病性贫血(CKD)、慢性炎症性贫血(ACI:就是以前所谓的慢性病贫血)以及不能分类的贫血(也叫作“无法解释”的贫血)。这种广义的分类法并不具有排他

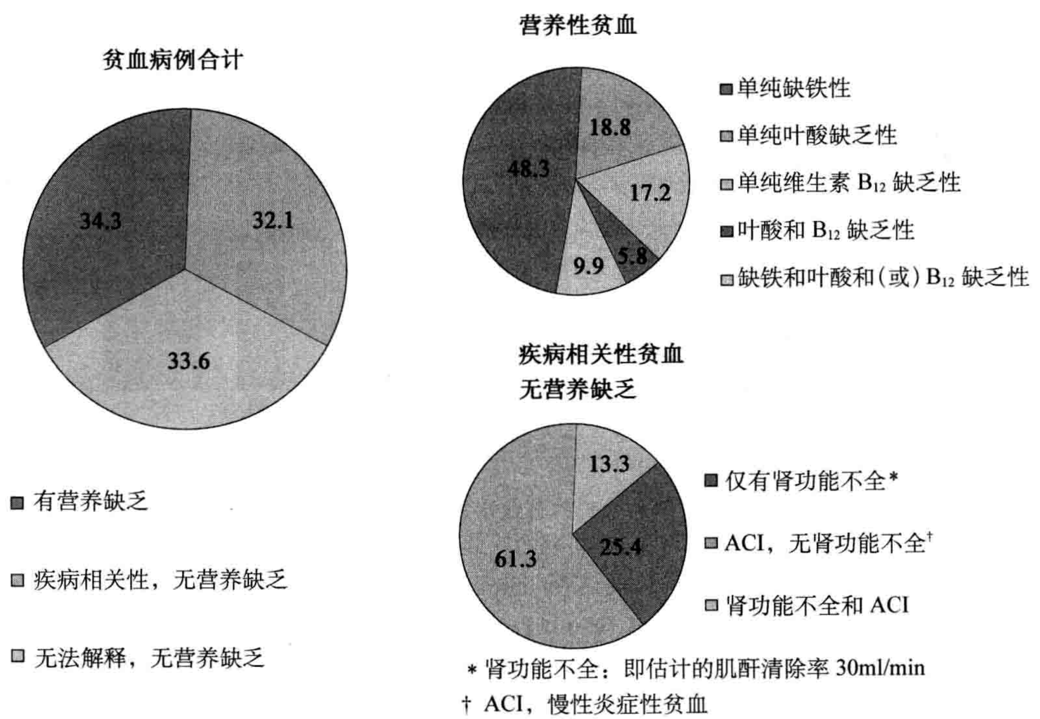



**图 102-5　社区 65 岁及以上老年人贫血类型的分布情况[国立健康和营养调查(NHANES)Ⅲ，1 期和 2 期，1988－1994]。**（Guralnik JM，Eisenstaedt RS，Ferrucci L，et al. Prevalence of anemia in persons 65 yrs and older in the United States：evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood，2004，104：2263-2268.）

性，即 1 种以上的贫血可以在同一个病人身上同时出现。例如，肾性贫血患者可以有营养的绝对缺乏或功能性的相对缺乏，和（或）慢性炎症等同时存在，这些都可以损害红细胞的生成而引起贫血。目前在临床中使用的还有其他的贫血分类法，从贫血的病因方面更加精细地对贫血进行分类（详见下述内容）。

（1）营养缺乏性贫血：营养缺乏性贫血极其常见。最近有一项研究分析了来自 NHANES Ⅲ研究的数据，该项研究的对象是社区 65 岁及以上年龄的老年女性，在全部贫血患者中有 1/3 符合缺铁性、叶酸和（或）维生素 $B_{12}$ 缺乏性贫血的诊断标准。

缺铁性贫血。铁缺乏是引起营养性贫血的最常见原因。与原卟啉 IX 一样，铁是血红素复合物的关键成分。在红细胞内的血红蛋白中，非蛋白成分的色素直接参与氧合与转运过程。铁摄入的减少可能会通过损害血红蛋白的合成而引起贫血。随着时间的延续，这种铁代谢的失衡最终会导致贫血的发生。铁摄入的减少和铁吸收的下降相伴出现可能是铁缺乏的重要原因。据悉，老年人缺铁性贫血的主要原因是慢性失血造成的，尤其是胃肠道失血。缺铁性贫血是铁缺乏的最严重阶段。铁缺乏的早期阶段表现为铁贮备的下降。一旦铁贮备耗竭，血红蛋白的合成受损，结果导致红细胞生成障碍。最终血红蛋白降至正常水平以下，出现贫血。缺铁性贫血在早期可以表现为正细胞正色素性，也可以出现红细胞体积的改变，表现为自动细胞计数仪检测结果红细胞分布宽度（RDW）的增加。随着铁缺乏程度的加重和持续时间的延续，缺铁性贫血的典型特征就会显现出来。这一缺铁的较严重阶段具有典型的小细胞低色素（血红蛋白浓度下降）特征。缺铁性贫血的其他典型实验室检查特征还包括血清铁蛋白浓度下降、血清铁浓度降低、总铁结合力增加（TIBC）、转铁蛋白饱和度下降（血清铁除以 TIBC）以及可溶性转铁蛋白受体浓度增加（sTfR）（详见下述内容）。辅助的实验室检查内容可能有助于铁缺乏

和缺铁性贫血的进一步确诊和分期。

(2)维生素 $B_{12}$ 和(或)叶酸缺乏性贫血:其他营养性贫血的原因大部分为叶酸和(或)维生素 $B_{12}$ 缺乏。这些物质的缺乏可能会通过干扰 DNA 的合成而损害红细胞的成熟和增殖,从而导致大细胞性贫血,即红细胞体积偏大的贫血,通常定量表示为平均红细胞体积大于 100 飞升(fL)。与铁缺乏一样,维生素 $B_{12}$ 缺乏通常也有一个逐渐加重的过程。在早期阶段,可以通过体内维生素 $B_{12}$ 贮备维持红细胞生成的平衡。一旦贮备耗竭,红细胞生成就会受损,出现大细胞性贫血。一般情况下,在出现贫血之前,维生素 $B_{12}$ 的血清浓度会下降,红细胞的体积会增大。典型维生素 $B_{12}$ 缺乏性大细胞贫血其他的实验室检查特点还有血涂片内颗粒增多,也可能会出现巨大血小板,也可能会出现血小板减少和白细胞减少。同时出现铁缺乏可能会掩盖这些典型特征。一般情况下,维生素 $B_{12}$ 缺乏可能是由胃和肠道疾病引起,是维生素 $B_{12}$ 消化异常的结果,可能涉及食物消化后钴胺素的不能正常释放,也可能是游离钴胺素在胃肠道内吸收不良的结果。涉及这些过程的典型疾病包括胃酸减少、胃部手术、萎缩性胃炎(包括胃黏膜壁细胞生成内因子缺乏)、胰腺功能不全、小肠细菌的过度增殖。饮食缺乏性维生素 $B_{12}$ 缺乏并不常见,但如果长期严格素食者可能会发生这种情况。另一方面,叶酸缺乏经常见于营养摄入不足。胃肠道疾病可以引起叶酸吸收减少(如萎缩性胃炎或抑酸治疗引起的胃酸过少以及腹部疾病等),药物的不良反应也常常是引起叶酸缺乏的原因(如乙醇、甲氨蝶呤抗抑郁药物等)。像维生素 $B_{12}$ 缺乏一样,典型的叶酸缺乏也表现为大细胞贫血。实验室检查有助于鉴别叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏。鉴别诊断是有意义的,因为这直接涉及治疗(详见下述内容)。推测其他维生素和微量元素缺乏也可能会损害红细胞的生成。当同时合并有其他异常时,也可能引起贫血,其中包括维生素 A、维生素 C、维生素 E,吡哆辛,核黄素(B 族维生素)以及铜、硒和锌等。

①CKD 贫血。随着年龄增长,CKD 的发病率不断增加,肾功能下降,贫血是 CKD 的常见并发症之一,尤其见于晚期病情加重患者。图 102-6 显示的是,全美 20 岁及以上共 15 625 个病例经过年龄校正后估计的肾小球滤过率(eGFR)和血红蛋白连续分布的交叉数据。结果显示,肾小球滤过率在 60ml/(min·1.73m²)以上时,血红蛋白浓度稳定;低于这个界限,则血红蛋白会进行性下降。在另一项研究中,对 CKD 相关性贫血进行了严格定义,对 NHANESⅢ的数据进行了分析,结果发现仅有 8.2%的全部贫血病例符合诊断标准,另外 4.3%为 CKD 和 ACI 同时存在(详见下述内容)。在该项研究中,贫血的定义如下:女性血红蛋白浓度<12g/dl,男性<13g/dl,同时无明显铁、叶酸和维生素 $B_{12}$ 缺乏。如果采用更加敏感的 eGFR 阈值[即 eGFR<45 或<60ml/(min·1.73m²)],那么这种贫血的例数就会增加。典型 CKD 贫血的特征为正细胞正色素性。CKD 发生贫血的原因在于红细胞生成素的生产减少,后者为体内天然生成的促进红系造血的激素。在成年人,主要是在低氧刺激下由肾合成。在肾衰竭晚期,红细胞生成素的合成严重受损;在肾功能不全,除了红细胞生成素的合成绝对减少以外,肾的外分泌功能也受损,这在贫血的发生过程中也起着重要作用,可以引起红细胞寿命缩短,骨髓增生受到抑制。CKD 贫血患者可能同时还存在其他因素抑制骨髓造血,其中包括营养缺乏、继发性失血、摄入减低、透析的丢失、红细胞生成素使用过程中铁利用增加(见下述内容)。炎症在 CKD 贫血发病过程中的作用越来越受到关注(见下述内容)。

②慢性炎症性贫血。传统上把这类贫血称之为慢性病贫血。最近发现,这种贫血的本质是炎症,因此将名称改为慢性炎症性贫血(ACI)。最近有一项大规模研究,对象为 65 岁及以上的社区老年人(NHANES),其中超过 20%的研究对象符合 ACI 的诊断标准。在该项研究中,总的贫血发生率为 24%,比缺铁性贫血的发生率(20%)稍高。ACI 与各种炎症有关,其中包括慢性感染、癌症、糖尿病、风湿性关节炎和充血性心力衰竭以及创伤等。有研究者认为,ACI 的严重程度和潜在疾病呈正相关关系。

炎性细胞因子介导的很多机制都与 ACI 的发生有关。其中关键的一点就是在炎症作用下,即使铁贮备不升高但至少也是正常的情况下,在利用铁造血方面出现障碍。这种造血存在铁失利

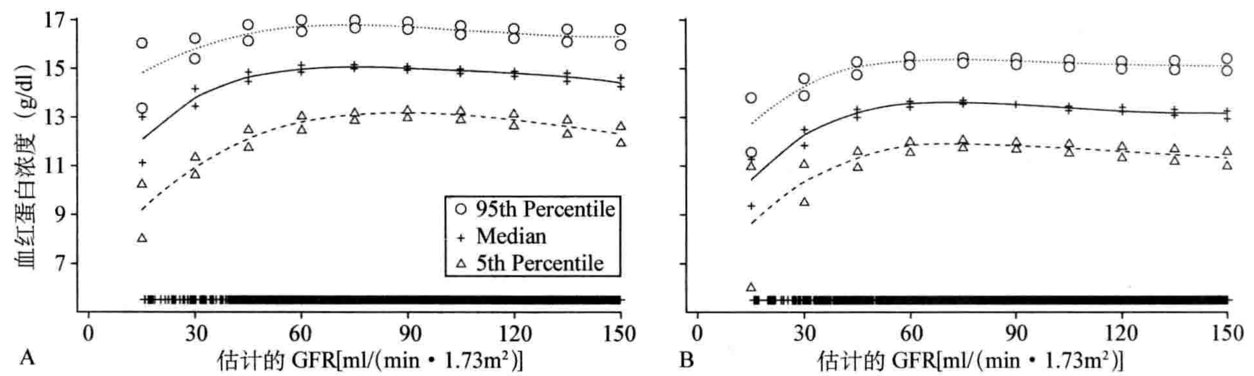



**图 102-6 第三次国立健康和营养调查（1988－1994）男性（A）和女性（女）5%和 95%血红蛋白浓度水平。所有数值均按照年龄进行校正过。根据估计的肾小球滤过率（GFR）估计 95%可信区间。**［Astor BC，Muntner P，Levin A，et al. Association of kidney function with anemia：the Third National Health and Nutrition Examination Survey（1988－1994）. Arch Intern Med，2002，162（12）：1401-1408，**经授权后重印**］



用的后果就是，铁在网状内皮系统细胞中沉积，导致红细胞生成障碍。白细胞介素-6（IL-6）是一个前炎症细胞因子，有研究发现它可以刺激肝生成肝抗菌多肽（Hepcidin），后者是调节利用铁造血的主要调节因子，可以抑制铁从网状内皮系统中释放，同时也可以抑制肠道吸收铁。有研究发现，高浓度的 IL-6 可以诱导肝抗菌多肽的合成，后者导致网状内皮系统贮备铁过多，用于造血的铁减少，最终导致贫血。可能还有其他机制也可能参与了 ACI 的发生，其中包括对红系造血干/祖细胞增殖和分化的抑制，这可能是通过炎症介导祖细胞的凋亡和（或）对祖细胞的直接毒性作用的结果。另一个机制还有贫血对红细胞生成素的敏感性下降，导致红细胞生成素的相对缺乏。支持这一结论的证据包括：体外实验发现，前炎症细胞因子可以抑制红细胞生成素的合成，例如肿瘤坏死因子（TNF-α）和白细胞介素-1。其他证据还有，与同样程度的缺铁性贫血相比，ACI 患者血清红细胞生成素的浓度较低。当然，对此观点也存在争议，从低氧对造血的促进作用方面考虑，把缺铁性贫血作为 ACI 的对照不一定合适。RBC 寿命的缩短可能也是 ACI 发生的一个原因。

ACI 的实验室检查特点为正细胞正色素性贫血。随着时间的延续，ACI 可能会演变成大细胞性。与其发病机制相一致的是，尽管铁贮备正常，但血清铁含量降低，反应在血清铁蛋白的水平正常或升高。典型 ACI 的血清转铁蛋白的水平是偏低的，TBIC 也是如此。血清 sTfR 反应的是骨髓红系生成的指标，此时一般为正常或偏低。如果同时出现缺铁，那么上述的实验室检查指标就会变得复杂起来。计算 sTfR 与血清铁蛋白的对数比值可能有助于鉴别以下几种情况：ACI 无铁缺乏、ACI 合并铁缺乏以及缺铁性贫血合并 ACI（见下述内容）。随着 ACI 发病机制和检测认识的进步，ACI 不再是一个排除性诊断，根据实验室特征性检查结果可以做出诊断。如果不符合 ACI，且能够排除其他诊断，那么就归到“不能分类”或者“无法解释”贫血。

③“不能分类”或“无法解释”贫血。一般情况下，老年人存在贫血但又不符合目前已有的特异性贫血诊断标准，在这种情况下，将其称之为不能分类或者无法解释。这种情况一般见于社区老年人。研究者分析了 NHANESⅢ的数据，根据研究标准（与老年病医生所用的方法一样，采用实验室检查指标对贫血进行分类），在所有病例中大约有 1/3 65 岁以上的社区男性和女性贫血者属于“不能分类”者。当然，如果采用更加精细的方法并进行复检，有可能发现贫血的特异性病因，尤其对那些病程较长且贫血较重者更是如此。“不能分类”的贫血可能是一组异质性疾病，上面提到的所有病因都有可能参与“不能分类”贫血的发病。最近有研究发现，这样一组贫血的特征有血清红细胞生成素较低，同时循环内前炎症标志物下降。

## 三、贫血的预后

流行病学研究发现，贫血是老年人群作用较强的、独立的不良预后因素，无论对临床患者还是公共健康研究对象都如此，其中包括致死率、疾病易感性、体能状态、致残以及认知功能（图 102-7）。另外研究也发现，贫血合并其他疾病增加预后不良的严重程度。这些发现与不同研究对象和不同研究方法的结果都是一致的，包括以老年人群和患有一定疾病的老年病人为对象的研究（如 CKD，心血管疾病和糖尿病），也包括那些居住在社区的范围更广的老年人。在这一章中，我们选择性地对几种预后加以回顾性分析并对相应的发病机制进行讨论。

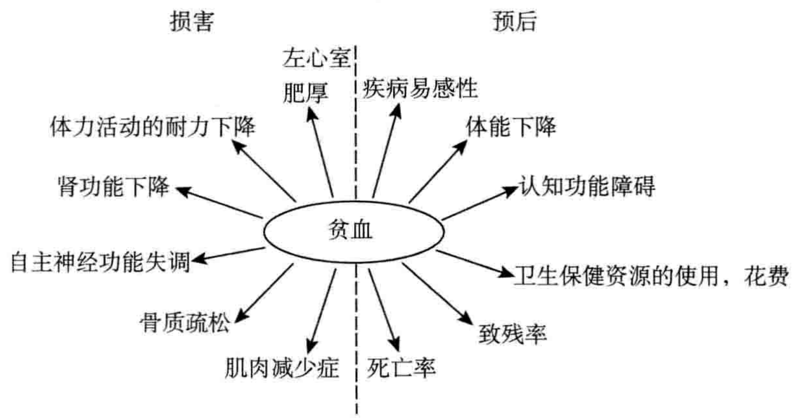



**图 102-7　贫血、体能损害和临床预后。对社区老年人而言，贫血与多种体能损害和临床预后有关**

1. *死亡率*　以院外老年人为研究对象的多个大规模流行病学研究证实，贫血会增加死亡的风险，例如，在爱尔兰的莱顿地区，一项以社区 85 岁及以上老年人为研究对象的大样本（$n=755$）流行病学调查中发现，5 年的全部死亡率为 1.84%（95%可信区间[CI]：1.50～2.25），在经过校正、去除年龄和性别的影响后发现，贫血明显者（根据 WHO 的标准，贫血的定义为女性 Hb＜12g/dl，男性＜13g/dl）的死亡率要显著高于无贫血者。进一步以 686 名 65 岁及以上的中-重度活动受限的社区女性居民为研究对象，通过 5 年的随访，对血红蛋白不同浓度的分布与全部死因风险之间的相关性做了深入分析（图 102-1）。在后一项研究中存在一个倒置的 J-形曲线，当血红蛋白浓度为最低时死亡风险最大，而在血红蛋白浓度为正常范围内的中度水平（13.9g/dl 左右）时，死亡的风险最小。即便是在去除主要的混杂因素以后，轻度贫血也与最高死亡风险密切相关，例如人口学特征、同时患病情况以及疾病的严重程度等。也就是说，与血红蛋白为 12g/dl 相比，血红蛋白浓度为 11g/dl 时，校正后的死亡率要高 20%（95%CI：10%～40%）。另外，该研究还发现，当血红蛋白浓度为 12g/dl 时（这一浓度根据 WHO 和目前临床所采用的标准属于正常范围的低水平），也和较高的死亡风险相关，与正常范围内的中度水平浓度为 14g/dl 的血红蛋白相比，血清红细胞生成素的浓度相对也较高。总之，最近公开发表的研究数据已形成共识，对社区老人而言，根据 WHO 对贫血的定义，轻度贫血是一个 5 年全死因的独立不良预后因素；随着贫血程度的加重，死亡风险进行性加重；即便血红蛋白在正常范围内，不同浓度区间的血红蛋白也与死亡风险的增加有关。研究还发现，贫血与其他疾病也具有相关性，包括 CKD、左心室肥厚（LVH）和 CVD 在老年人群会增加死亡风险。

2. *体力活动能力下降*　除了增加死亡风险以外，贫血还与体能下降有关，其中也包括体力活动障碍。在最近开展的妇女健康和衰老研究（WHAS）Ⅰ和Ⅱ中，以社区 70－80 岁、血红蛋白浓度在 10g/dl 以上的 633 名老年女性为研究对象，进行了贫血与自我和客观体能评估交互分析研究。中度正常血红蛋白浓度水平（如 14g/dl）者具有最低的死亡风险和最好的体能状态，而中度贫血，甚至是正常血红蛋白浓度但水平偏低者

死亡风险增加，体力活动障碍（定义为不能行走1/4英里或爬10级楼梯）（图102-8）和活动能力减退[采用短期体能评分（SPPB）表进行的客观评估，依据是在不同体位姿势保持平衡的能力，在通常速度下行走几米的时间，五次从椅子上迅速坐起的时间]。即便是把社会学特征、疾病及其他主要健康指标等的影响校正后，结果也是如此。随后，在一项包括有1146例老年研究对象（平均年龄(77±5)岁，70%为男性）的前瞻性老年特定人群的流行病学研究（EPESE）中，对WHO定义的贫血作为独立预后因素做了深入探讨，结果发现，经过4年的随访，无论是男性还是女性，体能状态的客观评估（SPPB积分）结果表明，贫血对体能状况有显著的不良影响（图102-9）。与前述结果相一致的是，很多研究都发现了贫血与多个中点指标具有关联，例如有氧代谢能力下降、活动耐受性差等症状，如疲劳和肌肉强度的下降——长距离行走困难，如基本生活自理（ADLs）困难或不能自理，后者为比运动障碍更严重的体力活动障碍。

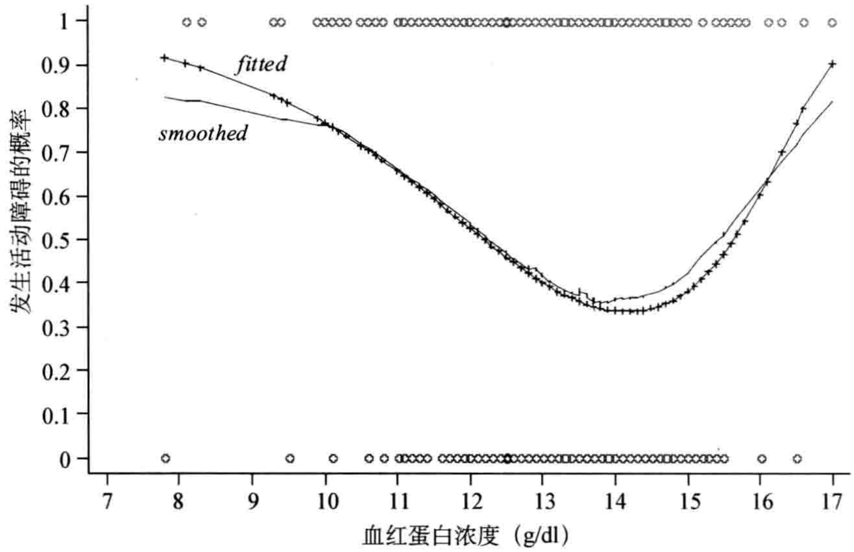



**图102-8 活动障碍和血红蛋白浓度之间的关系（女性健康和衰老研究Ⅰ和Ⅱ，1992－1996）。图中曲线显示的是血红蛋白浓度对活动障碍（不能行走1/4英里或不能爬10级楼梯）发生概率的影响**

3. *脆弱状态* 脆弱是一种临床综合征，典型表现为由于生理贮备减少，对应急的易感性增加。与衰老和疾病相比，脆弱是一种独立的状态。实际上，很多人已经提出，脆弱是老年人患病的危险因素（参见第52章）。有一项研究分析了WHAS研究Ⅰ和Ⅱ的数据，分析了贫血与脆弱状态之间的关系。在该项研究中，采用的是经过验证的标准定义，即要满足以下五方面内容中的至少三项：消瘦、行动迟缓、虚弱、疲惫和能量消耗减少。脆弱和贫血之间的关系可以用一个非常形象的倒置J形曲线来描述，这与死亡率和体能下降的特征相一致（图102-10）。与正常范围内中度水平的血红蛋白相比（如13.5g/dl），最低和最高血红蛋白浓度者更可能属于脆弱范畴，即便是将其他主要的干预因素考虑在内校正后也是如此。该项研究的另一个发现是，在脆弱人群中，贫血和心血管疾病具有协同性。在临床上，这种协同性可能与以下因素有关。在老年人，如果没有贫血或CVD，脆弱的程度可能会很轻，一旦出现CVD则脆弱在某种程度上就会加重。如果再出现贫血，由于CVD的存在，心血管系统代偿能力就会减弱，发生脆弱或临床不良事件的可能性就会增加。在老年人，贫血会加重伴发疾病预后的不良程度，这在其他很多研究中已经得到证实，这种情况再次强调说明了共患疾病之间相互作用对临床的影响，医疗工作者尤其应该关注老年健康这方面的问题。

4. *认知功能* 与死亡风险、体能障碍相比，

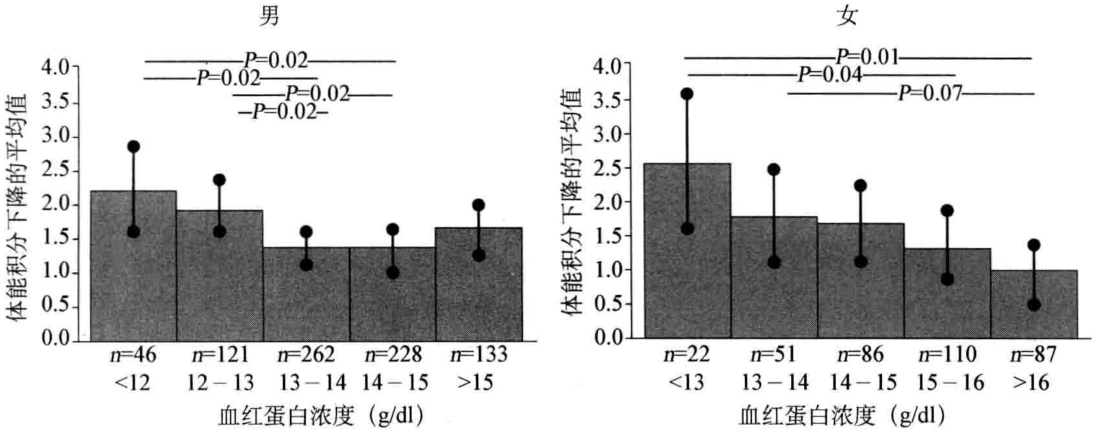



**图 102-9 校正后的体能积分平均下降值，采用短期体能评分(SPBB)法检测，反映了社区老年男性和女性血红蛋白浓度对体能的影响(老年特定人群的流行病学研究，1988－1992)积分的负性变化对应体能下降。根据积分的初始值、年龄、教育程度、吸烟、血压、体重指数、冠心病、心脏衰竭、卒中、糖尿病、癌症、肺部疾病、感染性疾病和肾病等情况对下降的数值进行校正。P 值反应的是不同人群之间的差异显著性情况**(Penninx BW，Guralnik JM，Onder G，et al. Anemia and decline in physical performance among older adults. Am J Med，2003，115：105-110.)

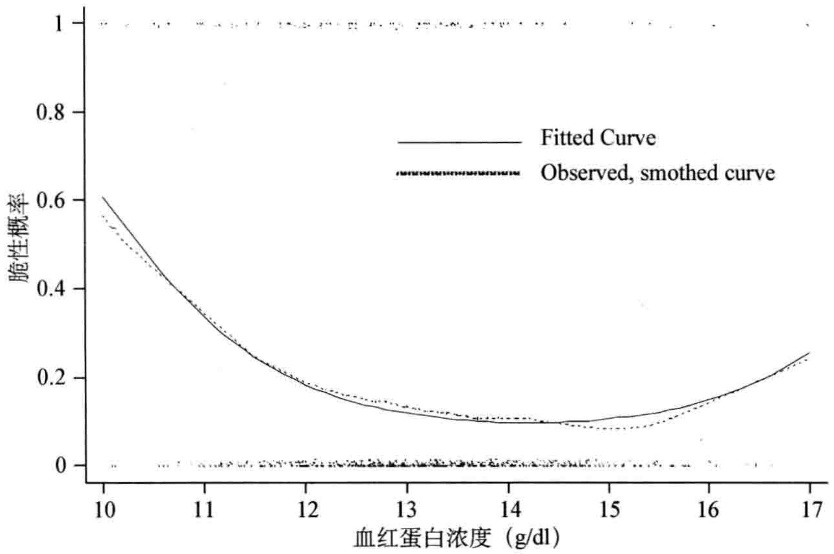



**图 102-10 在社区居住的 70－80 岁老年妇女，血红蛋白浓度与脆性概率之间的函数(女性健康与衰老的Ⅰ期和Ⅱ期研究，1992－1996)**(Chaves PHM. Semba RD. Leng S，et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women：The Women's Health and Aging Studies Ⅰ and Ⅱ. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2005，60：729-735.)

有关贫血和认知功能之间的关系在老年人群研究的较少，最近几年逐渐成为研究的热点之一。有一项研究调查了 364 例 70－80 岁、体能良好、简易精神检查量表(MMSE)积分≥24 分的社区老年人，结果发现，中度贫血(血红蛋白在 10～12g/dl)者是无贫血者的反应执行功能(工作记忆性课题的 A 和 B 部分)的 1/5～1/4，即使根据年龄、教育程度、种族、患病情况、相关的生理功能指标校正后也是如此(图 102-11)。执行功能反应的是一系列高级认知能力，包括计划、监督和对任务

目标解决问题的能力。执行功能受损也常常发生于那些无痴呆症的老年人，这与此后重要日常生活能力的减退和出现功能障碍密切相关。中度贫血与常见的 MMSE＜24 分的认知功能受损和痴呆具有相关性，这在社区老年人也已得到证实。与上述内容相一致的是，严重贫血与 CKD 患者发生认知功能障碍及癌症发生具有关联性已有报道。

5. 其他预后情况　LVH（左心室肥厚）是 CVD 的中间过程，可以导致 CVD 的发生，例如冠心病事件。目前的研究明确表明，贫血是 LVH 预后不良的独立危险因素，这一结论已经在中年人群和（或）具有 CKD 的患者中（包括中年和老年）得以证实。贫血的出现也与 CKD 的病情恶化有关。另外，业已证实，如果 CKD 或 LVH 患者合并有贫血，则 CVD 发病的危险性就会增加。毫无疑问，贫血与并发症或残疾的发生密切相关。研究也再一次证实，贫血会增加住院率、医疗资源的消耗以及健康费用的支出。

6. 关联的本质：贫血是病因抑或仅仅是一个非病因性的（标志物）危险因子　上述有关贫血与疾病不良预后的相关性对临床决策至关重要。无论贫血是否为病因，其作为判断预后的筛查指标都具有意义。不过，只有作为病因才有可能对直接治疗干预有意义。推断贫血是否为病因，以下几方面的内容需要加以考虑。

这种关联性是否真实存在，可以用现有的生物和生理学知识加以解释。从这点上讲，贫血与临床不良预后之间的相关性可以用以下几方面的假设加以阐明。慢性贫血，尤其是严重者，可以引起一系列严重的血流动力学改变，包括增加心脏的前负荷和降低心脏的后负荷——这可能会导致心排血量增加，最终引起 LVH，后者的结果是增加了 CVD 发生和死亡的风险。贫血引起心脏组织的氧减少，进一步减弱 LV 重塑过程的适应性，引发心脏内膜下缺血。在心血管疾病方面，这至少可以部分解释观察到的贫血与 CKD 之间相关的原因。

贫血可以导致携氧能力下降，据推测，贫血的持续存在虽然不一定是严重贫血，但也可以导致很多组织的氧含量下降，进而导致生理功能受损（如氧贮备下降、肾功能减退、肌肉减少、骨质疏松、心脏的自主调节能力下降、运动失调等），最终引起整体生理功能贮备的下降。在老年人，后期的一个显著特点就是脆弱（图 102-12）。根据这一设想，贫血可能是临床出现脆弱的原因，例如运动耐力减退症状，还有体力活动、力气以及运动速度等的下降。贫血也能加重更多生理状况的恶

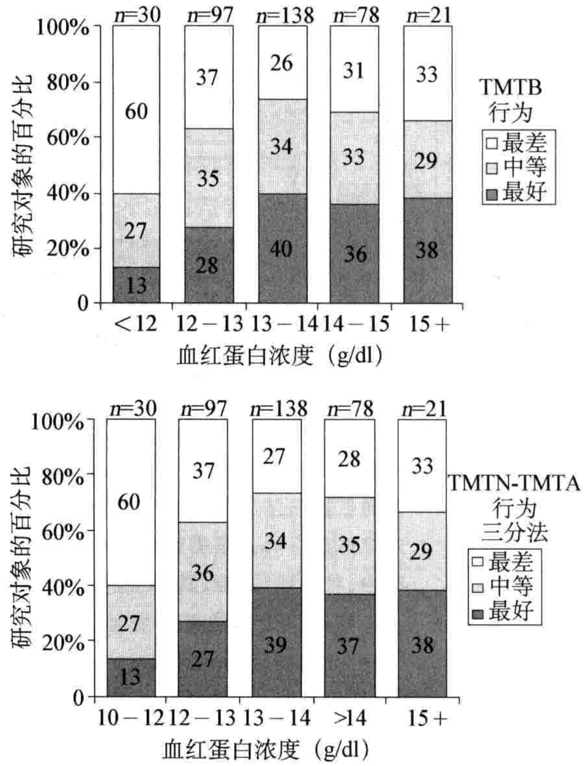



**图 102-11　认知行为测试反应，不同血红蛋白水平对应的指令执行功能，研究对象为 70－80 岁的体能良好无痴呆者（妇女健康和衰老研究Ⅱ，1994－1996）。图中显示了用两种评价方法检查的行为反应结果：根据血红蛋白浓度分组（A）完成工作记忆性课题 B 部分的时间（TMT-B）和（B）完成 TMT-B 的时间减去完成工作记忆性课题 A 部分的时间。贫血与最差行为反应具有相关性。由于取值均为整数，所以每一柱状图中的百分数值相加的总和不一定是 100%（Chaves PHM, Carlson M, Ferrucci L, et al. Association of mild anemia with executive function impairment in community-dwelling older women: TheWomen's Health and Aging Study II. J Am Geriatr Soc, 2006, 54: 1429-1435. Modified, reprinted with permission.）**

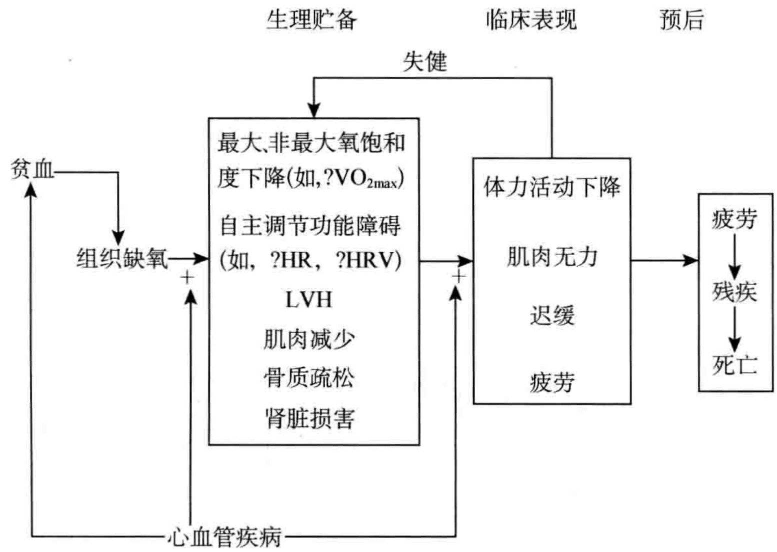



图 102-12 **贫血引起脆弱的可能机制。贫血，尤其是重度贫血，降低血液中的携氧含量导致组织缺氧。据推测，中度以上的贫血也可以引起相关组织的慢性缺氧，导致多种功能受损，其中包括最大和非最大携氧能力的下降、肌肉减少、骨质疏松和肾功能进行性损害。慢性贫血也可以引起一系列血流动力学发生适应性变化，导致自主调节能力的减退和左心室肥厚(LVH)。心血管疾病(CVD)的发生与贫血相关性生理功能减退有关，其中包括体力活动减退、LVH、自主调节能力下降，这些与贫血一起会通过灌注下降引起并加重组织缺氧。贫血相关的生理功能减退可能会导致很多典型的脆弱发生，表现在活动耐受力受限，其中包括体力活动能力减退和(或)疲劳，还有肌肉无力和行动迟缓等。行为方式的改变也可能会促进生理功能的进一步减退，例如体力活动的过度减少。合并有慢性疾病，如心血管疾病或肺病，使得心肺系统的生理功能无法对贫血做出恰当代偿性适应反应，容易出现脆弱相关的临床表现。生理功能贮备在一定程度上的下降降低了生理功能的适应能力，这加重了对应激的易损性——这是脆弱的典型临床表现——并最终导致脆弱的结果，其中包括致残和死亡**

HR. **心率；**HRV. **心率变异；**LVH. **左心室肥厚**

化，导致并加速体力活动的障碍及相关并发症，例如对健康资源的需求、医疗费用以及死亡风险的增加等。

已有研究指出，贫血对认知能力具有负性影响，其中的作用机制可能包括慢性大脑氧含量的下降；生理功能的减退，导致脑源性神经营养因子的减少或副交感神经相关的前叶额叶神经功能的下降；自主调节功能减退和 CVD 事件的发生等。

其他病因学方面的推测可能还包括暂时的关联性、相关性的程度、剂量反应关系以及可重复性等。从这个意义上讲，对文献的复习可以揭示出一个清晰的、独立的、强有力的一致性结果，即贫血与很多临床不良预后密切相关。虽然这一结果令人震撼，但它不是结论性的，实际上它只是这些不良预后的危险因素之一。在老年人，这些都是观察性研究，都存在固有局限性。其中的一个混杂因素就是慢性疾病，其中贫血也是该病的一个特征。慢性疾病的存在也是预后不良的危险因素，其中包括体能障碍、脆弱、认知功能受损和死亡。由此可见，从理论上推测，贫血与上述列举的不良事件的关联性可能不是贫血的直接作用结果，而是慢性病的作用，而贫血仅仅是慢性病的一个标志而已。采用流行病学和统计学方法(如采用回归模型进行调整等)可能有助于把混杂因素的作用最小化，但不可能完全去除它们的影响。

另一个证实病因的标准就是，如果纠正了推测的病因之后，与之相关的不良预后就会减少。从这个意义上讲，干预研究处于核心地位，具有重

要作用。不幸的是，对更大范围的老年人群而言，观察研究无法评估纠正贫血对主要临床预后的影响，因为只有少数老年人进行了有关的治疗，其原因在于选择性偏倚的存在。初步的临床研究表明，对于严重贫血患者，促红细胞生成因子（ESAs）具有改善贫血相关不良预后的作用，包括LVH、肾功能下降和CKD患者的死亡等。不过，不能把这一结果简单地泛化给轻度和（或）其他类型的贫血，后者在很多老年人中存在。另外，最近完成的大规模RCTs研究发现，纠正CKD患者的中度贫血并不能改善主要预后（见下述内容）。总之，在未来，寻找主要与贫血相关不良预后的病因，大规模RCTs期望能够发挥重要作用，其中也包括对临床决策的可能影响。

## 四、诊断思路

近期发表的证据支持这样一个观点，即贫血在老年人群并非"正常"，无论对社区老年人还是在医疗系统内的老年人均如此。正如前面描述的内容一样，贫血与多种不良预后相关，但也应该想到，贫血可能是潜在疾病的临床表现，例如恶性肿瘤。长期以来的临床观点认为，贫血常常是，并不一定是，容易继发二次疾病。从这个意义上讲，对贫血进行评估是必要的。这有助于临床医师及时对贫血进行治疗，也可及时对隐匿的其他可治疾病进行早期诊断。

一个比较重要的基本观点认为，老年人贫血与其他年龄组的贫血有所不同。贫血的临床症状取决于贫血的严重程度和起始时间。在老年人群，轻度、慢性以及逐渐发展的贫血非常常见。另外，在这部分人群中，伴发其他疾病的情况非常普遍，这又有可能会加重贫血的临床表现。这些因素连同可能出现的衰老和（或）疾病相关性生理功能改变和行为方式的变化（例如，为了避免耐受力下降等症状的出现，老年人可能会停止或减少运动或降低强度）等，会使贫血的表现隐匿而不典型。与此相似的是，在这部分老年人群中，疾病的亚临床表现非常常见（例如心血管疾病）。

有关老年贫血的临床研究内容包括确定贫血的存在、分类以及查找潜在的病因等。本章前面部分讨论了贫血大体分类的程序，在做出临床决策时还需要对贫血进行更加精细的分类。这种方法建立在对患者的病史进行详细评估基础之上——包括并发症的严重程度，这点容易被忽略——也包括体格和实验室检查。根据贫血的动态变化和形态学结果对贫血进行分类。动态评估包括贫血分类的三个部分，即生成减少、破坏增多、红细胞的丢失。每一类型又可以分成很多亚型。形态学分类的依据是红细胞的大小，常常根据红细胞MCV指数来确定，分为小细胞、正常细胞和大细胞三类。自动细胞计数器可以检测MCV和计数网织红细胞数。通过镜检外周血涂片，可以直接观察红细胞的形态特征。

临床上还有其他许多方法有助于对贫血进行鉴别，这些方法随处可见。很多实验室检查指标可用。在鉴别贫血时，一般首先进行全血细胞（CBC）检查，许多指标都可进行定量（或者直接检测，或者通过各项指标进行计算后间接测得），其中包括红细胞计数、白细胞计数（WBC）（也包括白细胞总数和分类计数）、血红蛋白浓度（Hb）、血细胞比容（Hct）、红细胞指数[包括MCV、平均红细胞血红蛋白含量（MCH）、平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC），RDW]、血小板计数。网织红细胞绝对数量和网织红细胞生成指数也可进行常规检查。外周血涂片也是常规检查项目之一。

在贫血鉴别方面，以下一些实验也具有一定的参考意义。

1. 铁缺乏检查项目，包括血清铁、TIBC、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度和血清sTfR。后者反应的是转铁蛋白受体的蛋白降解产物含量，多在对铁需求高的细胞表面表达，如红系造血祖细胞。在铁缺乏时，细胞表面转铁蛋白受体的表达会增多，与此同时，sTfR的水平就是增高。血清sTfR与骨髓红系造血活性具有正相关关系，而与铁贮备具有负相关关系。血清sTfR水平，尤其是sTfR血清铁蛋白受体和血清铁蛋白对数的比值计算出的指数，在鉴别缺铁性贫血和ACI伴或不伴有铁缺乏时，具有很高的敏感性。血清sTfR水平增高和sTfR血清铁蛋白对数的比值增加见于缺铁性贫血，但ACI则否。检测sTfR水平是否有助于发现在ESAs治疗时存在功能性铁缺乏，目前还需要进一步的研究。

2. 维生素$B_{12}$缺乏的检查，包括血清维生素$B_{12}$浓度、血清甲基丙二酸（MMA）和血清总半胱

氨酸浓度。在评估组织维生素 $B_{12}$ 缺乏方面，检测血清 MMA 和(或)总半胱氨酸比单独检测血清维生素 $B_{12}$ 更加准确。这是因为血清 MMA 和半胱氨酸水平升高发生于维生素 $B_{12}$ 降低至正常水平之前。

3. 检测叶酸缺乏的检查，包括血清叶酸浓度和红细胞叶酸水平。

4. 肾功能检查的目的在于评估 eGFR。

5. 检查肝功能。

6. 有关溶血的检查，包括血清乳酸脱氢酶(LDH)、直接胆红素浓度和血清肝珠蛋白浓度。

7. 有关胃肠道隐血的检查，包括便隐血和内镜检查。

8. 骨髓检查，包括骨髓穿刺和骨髓活检。

9. 有关内分泌功能异常的检查，包括甲状腺功能和性腺功能减退等。有关睾酮的检测，例如，目前只有在男性性功能减退时才推荐，不是贫血的特异性检查项目。

还有其他很多检查目前未用于贫血鉴别诊断方面，但可能有助于老年贫血的诊断，并最终会成为老年贫血鉴别诊断检查的一部分。需要对这些检查在老年贫血中的特征进行流行病学调查。其中包括血清促红细胞生成素、前炎症细胞因子和肝脏抗菌多肽。血清促红细胞生成素在严重贫血时会升高，这是刺激骨髓造血的重要因子，反映了机体对组织缺氧的代偿性生理反应。不过，对贫血病人来说，血清促红细胞生成素不是常规检查项目，因为只有严重贫血的病人才会出现促红细胞生成素增高。另外，由于存在前述的诸多因素，可能会干扰红细胞生成素的反应，检测血清红细胞生成素可能并不准确反映贫血的程度(图 102-13)。不过，最近的研究表明，无论如何，即便在正常范围以内，在轻度至中度减低范围内，血清红细胞生成素水平也有显著差别(图 102-2)；而灵敏度较高的 C 反应蛋白、IL-6 和 TNF-α 是比较明确的前炎症性细胞因子标志。考虑到炎症在贫血发病中的作用，尤其是 ACI，人们期望检测前炎症细胞因子可能会有助于老年贫血的评估。最近，检测血液和尿液中肝脏抗菌多肽的方法取得了巨大进步。由于肝脏抗菌多肽是调节铁代谢的重要调节因子，可能在 ACI 的发病中起着至关重要的作用，因此未来在临床决策方面，检测肝脏抗菌多肽可能会具有一定作用。

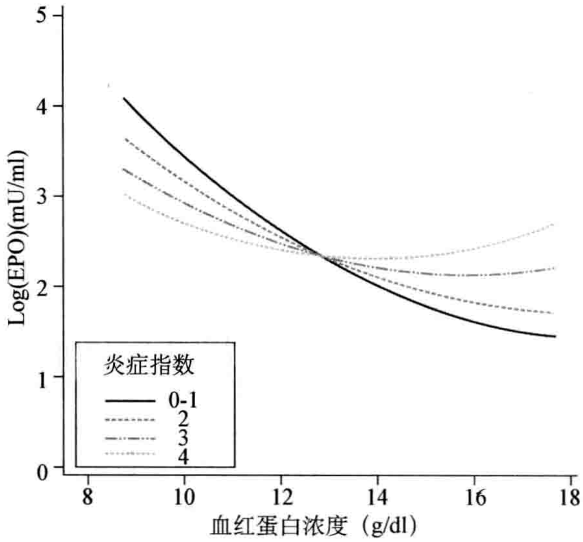



**图 102-13 血红蛋白和 log(促红细胞生成素)之间关系的散点图，其中以三分位法把一些前炎症标志物(C 反应蛋白、IL-6、IL-1β 和 TNF-α)的水平作为炎症反应标志。根据线性回归模型预测的 log(EPO)值做出曲线，其中包括年龄、性别、血红蛋白浓度及其平方值、炎症指数(模型变量)。以相应适当的名称来反映炎症指数与血红蛋白浓度及其平方值之间的关系**[Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med, 2005, 118(11): 1288.]

## 五、治疗分析

1. 营养缺乏性贫血　临床干预主要包括两方面的内容：营养替代治疗和治疗引起营养缺乏潜在病因。这种贫血的治疗效果良好、安全且花费不多。传统上，缺铁性贫血的治疗以口服铁剂为主。通过口服补铁一般可以达到治疗的目的。当然，一定不能忘记食用富含铁的食物。一般情况下，开始治疗时血液学反应较快，在治疗开始的 7～10d，网织红细胞会很快上升。不过，持续补铁对补充体内的铁贮备至关重要。一般情况下，可能会出现胃肠道等不良反应，这可能会影响患者的依从性，需要调整治疗策略。如果潜在的疾病未能纠正(如失血)，那么起效时间就会推迟甚至无效。在社区，患有轻度至中度贫血的老年人，一

般不主张肠道外方式补铁。有好几项研究显示，对患有癌症或 CKD 患者，在接受 ESAs 治疗时，可能静脉补铁会效果更好。

叶酸缺乏的治疗就是采用口服补充叶酸。一般情况下，维生素 $B_{12}$ 缺乏的治疗采用肠道外方式，如肌内注射进行补充，剂量为每月 1 次。也可以口服补充维生素 $B_{12}$。对缺乏内因子的患者，可以考虑给予大剂量口服维生素 $B_{12}$。对有消化功能障碍的患者，维生素 $B_{12}$ 不能从食物中正常释放，游离维生素 $B_{12}$ 吸收不良，此时补充维生素 $B_{12}$ 的量不必像恶性贫血患者的量那样多。与叶酸缺乏性贫血一样，维生素 $B_{12}$ 缺乏患者补充维生素 $B_{12}$ 以后，血液学反应也相当迅速，治疗后 1 周内网织红细胞迅速上升。补充叶酸以后，贫血可能仅仅一过性暂时改善，这可能是由于同时合并有维生素 $B_{12}$ 缺乏的结果；另外，如果不补充维生素 $B_{12}$，那么神经系统并发症可能会随着单纯补充叶酸而不补充维生素 $B_{12}$ 的时间延长而加重。

2. CKD 贫血　对 CKD 老年患者，采用 ESAs 进行治疗是最关键的治疗措施。有几项研究表明，ESA 在治疗 CDK 贫血方面安全有效，能够显著改善 CDK 患者的各项生活指标，提高生活质量。在动笔开始写本章时，美国一共有两种 ESAs 获得许可用于 CKD 贫血的治疗：epoetin alfa 和 darbopoetin alfa。这两种类型 EPO 都是采用 DNA 重组技术生产的糖蛋白。它们能够刺激红系造血，作用机制与内源性红细胞生成素一样。Epoetin alfa 是重组人 EPO(rHuEPO)，与天然 EPO 具有相同的氨基酸序列。最初在 1989 年获得批准，用于 CKD 贫血的治疗。随后，其适应证获准扩大，包括治疗接受化疗的肿瘤贫血患者和感染了艾滋病病毒的免疫缺陷贫血患者。Darbopoetin alfa 是 rHuEPO 的同系物，含有额外的糖链，分子量有所增加。与 Epoetin alfa 相比，Darbopoetin alfa 的半衰期更长。其他 ESAs 还处于研究之中。

目前已有关于 CKD 患者接受 ESA 治疗的指南。治疗方案比较灵活，种类较多。传统上，门诊病人可以采用每周 1～2 次，皮下注射 ESA。最近，出现了增加给药间隔的治疗方案，包括每 3 周 1 次给药，甚至也有每月 1 次给药的治疗方案。为了避免由真正缺铁导致的红系造血受损或存在功能性铁缺乏，在 ESA 治疗期间需要补铁。虽然有时需要静脉补铁，但开始时一般还是采用口服给药的方式补铁。一般情况下，ESA 治疗是安全的。不过也得承认，也还是有一些严重的不良反应，包括增加死亡风险，血栓栓塞并发症、卒中、心脏病发作、再生障碍性贫血、肿瘤进展等。为了最大限度减少这些风险，应密切监测血红蛋白水平，随时调整 ESA 的剂量，推荐使血红蛋白保持在临床需要的最低水平。对 CKD 贫血，目标血红蛋白浓度值目前还存在争议(见下述内容)。在本章动笔之时，目前临床推荐的目标血红蛋白浓度为 11～12g/dl。

在重组人红细胞生成素出现之前，一般常规应用雄激素治疗终末期 CKD 患者。推测的机制为刺激红细胞生成素的合成，直接作用于骨髓，增强红系祖细胞对红细胞生成素的反应，延长红细胞的存活时间。不过，由于雄激素的不良反应，加上重组人 EPO 的出现，目前的指南反对在 ESA 治疗时使用雄激素。

3. 慢性炎症性贫血　治疗潜在的慢性炎症性疾病对 ACI 具有里程碑式的意义。这一规则目前仍然有效。尽管对潜在的炎症性疾病进行恰当治疗，但仍有难治性 ACI 病例存在，包括风湿性关节炎、肠炎和充血性心力衰竭。在这些情况下，目前尚无获准的特异治疗方法。早期的前瞻性研究曾经显示，短期应用 ESAs 和补铁可能会有血液学方面的疗效，纠正贫血。需要开展进一步的大规模随机对照研究来研究 ESA 是否最终真的能够改善不良预后，例如在更广泛的老年人群中，包括患有特定疾病者，是否能够增加存活率。

4.“不能分类”或“不能解释”的贫血　对这组异质性贫血患者，目前所了解的发病机制很少，也没有针对性的特殊治疗措施。贫血一般都是继发于其他特异性的疾病，例如并不单单是年龄偏大之故。随着临床研究的不断深入，某些特异性的病因可能会逐渐被发现出来。

5. 重组人红细胞生成素纠正贫血对临床预后的影响　在过去的几十年里，来自不同研究的几项干预研究的结果显示，重组人红细胞生成素可以安全有效地升高老年贫血患者的血红蛋白水平。尤其重要的是，通过重组人红细胞生成素升

高血红蛋白浓度，可以改善严重和(或)轻度贫血相关的生活质量和促进其他疾病的恢复，其中包括CKD和肿瘤。不过，在ESA治疗贫血方面，来自观察性研究和几个主要的小样本RCT初步临床研究的结果，在改善不良预后方面与前面的结论有所不同。例如，最近以CKD患者为对象的RCTs研究结果发现，与低于"正常"水平相比，重组人红细胞生成素提高血红蛋白的目标是达到"正常"("完全纠正贫血")，这并没达到预想的改善死亡风险、左室重量变化、CVD事件以及减缓肾功能恶化速度的目的。实际上，最近的RCT研究数据产生一种担忧，即一直以来应用重组人红细胞生成素使血红蛋白水平达到正常，这种做法可能会增加严重的临床不良事件。这种顾虑甚至波及到了美国食品药品监督管理局(FDA)。在2007年3月，FDA就ESA治疗相关性并发症对医疗健康职业人员发出过警告。

## 六、结　论

贫血是老年人常见的临床症状。关于这种综合征出现的病理机制，最近的研究取得了很大进步，其中也包括贫血与老年人群主要预后的关系。最近得到的临床治疗研究数据不仅可以分析ESA治疗对纠正贫血的疗效，而且还可以分析这种治疗可能对临床预后的影响。尽管取得了这些进步，但目前仍有许多问题亟待解决，其中包括以下关于老年贫血的流行病学问题。

1. 在老年贫血患者当中，目前已批准对一些特定疾病进行ESA治疗，但问题是，ESA纠正贫血治疗能够获得以下这些益处吗？包括减缓生理和认知功能减退、预防脆弱和致残的发生和(或)延长患者的生存期。

2. 对社区老年人患者轻度ACI的患者进行ESA治疗，可以改善上述列出的主要临床预后吗？

3. 在老年人，如何根据健康状态的个体差异对贫血相关的临床决策做出调整？例如，与需要家庭护理的患者相比，如何对功能障碍并不十分严重的社区老年人进行筛查和治疗？

4. 根据老年贫血的定义，是否需要根据种族不同对贫血的诊断标准进行修改？

5. 对不能分类/不能解释的贫血，背后主要的发病机制如何？对这种类型贫血，ESA治疗恰当吗？



## 参考文献


[1] Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med. 2002, 162(12): 1401-1408.

[2] Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. J Am Geriatr Soc. 2003, 51(3 Suppl): S2-S9.

[3] Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998, 339(9): 584-590.

[4] Chaves PHM, Xue Q-L, Guralnik JM, et al. What does constitute normal hemoglobin concentration in community-dwelling disable older women? J Am Geriatr Soc. 2004, 52: 1811-1816.

[5] Chaves PHM, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? J Am Geriatr Soc. 2002, 50: 1257-1264.

[6] Chaves PHM, Semba RD, Leng S, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Studies I and II. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005, 60: 729-735.

[7] Chaves PHM, Carlson M, Ferrucci L, et al. Association of mild anemia with executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. J Am Geriatr Soc. 2006, 54: 1429-1435.

[8] Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychol Sci. 2003, 14: 125-735.

[9] Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin in patients with chronic kidney disease, N Engl J Med. 2006, 355; 2071-2084.

[10] Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, et al. Unexplained anaemia in older persons is characterized by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. Br J Haematol. 2007, 136(6): 849-855.

[11] Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med. 2005, 118(11): 1288.

[12] Ganz T. Molecular control of iron transport. J Am Soc Nephrol. 2007, 18(2): 394-400.

[13] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004, 104: 2263-2268.

[14] Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. JAMA. 1999, 281: 1714-1717.

[15] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006, 47 (suppl 3): S1-S146.

[16] Patel KV, Harris TB, Faulhaber M, et al. Racial variation in the relationship of anemia with mortality and mobility disability among older adults. Blood. 2007, 109(11): 4663-4670.

[17] Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, et al. Anemia and decline in physical performance among older adults. Am J Med. 2003, 115: 105-110.

[18] Roger SD, Levin A. Epoetin trials: randomised controlled trials don't always mimic observational data. Nephrol Dial Transplant. 2007, 22(3): 684-686.

[19] Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006, 355: 2085-2098.

[20] Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels? Arch Intern Med. 2005, 165(19): 2187-2189.

[21] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005, 352(10): 1011-1023.

# 第 103 章　白细胞疾病

原著　Heidi D. Klepin, Bayard L. Powell
译者　李素霞　朱宏丽



白细胞对外来入侵病原体通过吞噬作用和免疫反应来发挥主要的宿主防御机制。淋巴细胞不仅对肿瘤的发展起到免疫监视作用，而且是免疫系统疾病的主要调控者。白细胞疾病通常是指一类或多类白细胞产生过剩或产生不足引起的疾病。白细胞包括粒细胞，即中性粒细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞和单个核细胞即单核细胞和淋巴细胞。白细胞功能异常而导致的白细胞疾病是比较少见的，这类疾病的白细胞数量通常是正常的。白细胞疾病的严重程度与白细胞的数量、累及的白细胞亚型、成熟度以及功能状态有关。

白细胞疾病的初期临床表现多种多样，但通常以感染的症状和体征为主。不管是良性还是恶性的白细胞疾病，通常都会引起红细胞和血小板异常。因此，疾病的症状和体征可能会包括贫血相关的表现（如乏力、倦怠等）和（或）血小板减少的表现（如易青紫、黏膜和胃肠道的出血、血尿等）。通过详细的病史询问、仔细的体格检查、外周血的评估以及必要时的骨髓检查，可以明确多数患者的诊断。

衰老不会引起外周血白细胞数量或分类的明显变化（表 103-1），因此，白细胞数量的异常可被认为是一种活动性疾病过程的征象。白细胞疾病随年龄增长而更易见到，且老年人中常见的白细胞疾病多数是肿瘤性疾病。表 103-2 列出了临床常见的白细胞疾病。在血液学和肿瘤学的书中可以见到对这些疾病的详细描述。本章重点放在与老年医学相关的这些疾病上。

表 103-1　正常成年人白细胞数值范围

| 项目 | 正常范围（$\times 10^3/\mu l$） |
| --- | --- |
| 白细胞 | 4.5～11.0 |
| 分叶核中性粒细胞 | 1.6～7.3 |
| 杆状核中性粒细胞 | 0.0～0.2 |
| 淋巴细胞 | 1.0～5.1 |
| 单核细胞 | 0.1～0.9 |
| 嗜酸粒细胞 | 0.0～0.5 |
| 嗜碱粒细胞 | 0.0～0.5 |

白细胞最常见的评估是对其数量的定量评估，但对不同类型白细胞的分布（白细胞分化）也应该格外关注。同样重要的是对外周血涂片（必要时还需骨髓检查）进行显微镜检查以发现白细胞、红细胞和血小板的形态学变化。通过免疫分型技术对白细胞亚型进行的特异性定量检查有助于多种恶性白细胞疾病的诊断。利用实验室技术很难建立白细胞质量或功能缺陷的检查方法，这些主要通过病史来获得。

## 一、白细胞减少症

白细胞减少可见于多种情况，严重程度不一，可从轻度的白细胞减少到重度的粒细胞减少（表 103-3）。大多数遗传性或家族性疾病在婴儿或儿童期就可被发现。老年人的白细胞减少症通常是获得性或继发性的，也可能是反应性的（药物、营养、感染、免疫）或恶性的。表 103-4 列出了临床工作中白细胞减少症的主要组成部分。

表 103-2 白细胞疾病

Ⅰ. 生成减少
  A. 药物或毒物抑制而引起的短暂或长期的白细胞减少
  B. 继发于叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏而引起的髓系无效造血
  C. 骨髓造血功能衰竭(再生障碍性贫血)
  D. 肿瘤性疾病(如骨髓增生异常综合征、急性白血病、大颗粒淋巴细胞白血病)
Ⅱ. 破坏增加
  继发于风湿性疾病、Felty's 综合征和恶性淋巴增殖性疾病的免疫性白细胞减少
Ⅲ. 脾功能亢进
  肝硬化所致的充血性脾大、戈谢病等
Ⅳ. 白细胞非肿瘤性增生
  A. 压力反应性增生(如感染)
  B. 药物反应性增生(如糖皮质激素、粒细胞集落刺激因子)
  C. 其他反应性增生(如炎症)
Ⅴ. 肿瘤性疾病
  A. 原发性血液系统疾病
    1. 骨髓增生异常综合征
    2. 急性白血病
      a 急性粒细胞性白血病
      b 急性淋巴细胞白血病
    3. 慢性白血病
      a 慢性淋巴细胞白血病
      b 慢性粒细胞白血病
      c 毛细胞白血病
      d 大颗粒淋巴细胞白血病
    4. 其他骨髓增殖性疾病
    5. 非霍奇金淋巴瘤(骨髓受累)
  B. 恶性肿瘤转移至骨髓
    常见于乳腺癌、肺癌、前列腺癌、淋巴瘤
Ⅵ. 白细胞数量正常但功能异常
  A. 糖尿病:损害多形核中性粒细胞功能
  B. 慢性肾功能不全:损害多形核中性粒细胞和淋巴细胞功能
  C. 药物(如糖皮质激素)

表 103-3 中性粒细胞减少症

| 中性粒细胞绝对值* | 风险影响 |
|---|---|
| ≥1000 | 基本正常 |
| 500～1000 | 轻度增加风险 |
| <500 | 明显增加风险 |
| <100 | 严重增加风险 |

1. *药物/毒素作用* 老年人通常服用许多处方药和非处方药,是发生药物相关性中性粒细胞减少或全血细胞减少的高危人群。骨髓是机体能快速增生的器官之一,因此,暴露于毒物而引起暂时或长期的血细胞一系或多系增生受抑并不奇怪。这些可能的毒物广泛存在并随着新药的发展而不断增多。表 103-5 列出了常见的一些毒物,发现中性粒细胞减少、白细胞减少或全血细胞减少时,医生应该详细地回顾患者所服用的药物以及服用时间。在没有其他原因解释的情况下,发生中性粒细胞减少 4 周之内的用药都应该评估。短时间用药也不能排除其可能造成血细胞减少的可能性。这可能是一种异质性反应。诊断需要对可能的有害药物进行鉴别并排除其他引起白细胞减少的病因。如果白细胞减少比较严重则要进行骨髓活检。

表 103-4 评估中性粒细胞减少的主要项目

| | |
|---|---|
| 1. 临床病史 | 持续时间(急性或慢性) |
| | 感染史 |
| | 出血史/瘀斑史/乏力史 |
| | 服药史 |
| | 合并症(风湿性疾病、肝硬化、吸收不良) |
| 2. 查体 | 感染体征的评估,包括仔细的皮肤黏膜检查 |
| | 出血和瘀斑证据 |
| | 脾大 |
| 3. 全血检查 | 中性粒细胞减少的严重程度 |
| | 贫血或血小板减少 |
| | 巨红细胞症 |
| 4. 外周血涂片 | 中毒颗粒/中性粒细胞空泡 |
| | 增生异常的征象 |
| | 未成熟的粒细胞 |
| | 有核红细胞 |
| | 巨幼变(中性粒细胞核分叶过多) |
| 5. 骨髓活检 | 重度中性粒细胞减少的证据 |
| | 全血细胞减少,外周血涂片增生异常或粒系不成熟的征象 |

药物对骨髓的影响可以表现为常见的轻度粒细胞减少到粒细胞缺乏症,淋巴细胞减少很少见。红细胞和血小板可能受到或不受到影响。药物引起的粒细胞减少可能是一种像许多肿瘤化疗药物一样引起的直接毒性反应,也可能是一种免疫反应的结果,如一种药物抗体复合物与外周血或骨髓中的成熟粒细胞和(或)其祖先发生反应。治疗以支持治疗为主,对发热患者给予抗生素治疗。停用可疑药物后,需要14～21d骨髓恢复到相对活跃的程度。在骨髓恢复期间行骨髓检查可以发现幼稚细胞数量增加,而这很容易与恶性疾病如急性白血病或骨髓增生异常综合征混淆。如果确实有可能是恶性疾病,则继续观察2～3周或以后就可能有答案。恢复期中的骨髓将继续进行分化,但恶性疾病的骨髓将保持原样或可能变差。其他的骨髓毒性物质包括许多的家用和工业用化学物质,尤其是有机溶剂、萘、杀虫剂和除草剂,因此,从生活习惯或职业方面询问化学物质暴露史是病史采集的一部分内容。这些药物或化学毒物所引起的血液学反应通常是可逆的,但其中一些可能导致骨髓增生异常综合征或再生障碍性贫血,甚至进展为急性髓细胞白血病。

表 103-5 药物相关性粒细胞减少/粒细胞缺乏

| | |
|---|---|
| 1. 肿瘤化疗药物 | 肼屈嗪 |
| 2. 精神疾病药物 | 普萘洛尔 |
| 氯氮平 | 甲基多巴 |
| 利哌酮 | 噻氯匹定 |
| 氟哌啶醇 | 双嘧达莫 |
| 吩噻嗪 | 地高辛 |
| 三环类抗抑郁药 | 6. 抗生素 |
| 甲丙氨酯 | 磺胺类药物 |
| 3. 抗炎/抗关节炎药物 | 半合成青霉素 |
| 柳氮磺胺吡啶 | 头孢菌素类 |
| 非类固醇类抗炎药 | 大环内酯类 |
| 秋水仙碱 | 万古霉素 |
| 免疫抑制药 | 利福平 |
| 青霉胺 | 克林霉素 |
| 金制剂 | 庆大霉素 |
| 别嘌醇 | 利奈唑胺 |
| 4. 甲状腺抑制药 | 7. 抗惊厥药 |
| 丙硫氧嘧啶 | 苯妥因及其衍生药物 |
| 5. 心血管药物 | 卡马西平 |
| 抗心律失常药物(普鲁卡因、奎尼丁、胺碘酮) | 8. 噻嗪类利尿药 |
| ACEI类药物(卡托普利、依那普利) | 9. 抗组胺药($H_2$受体拮抗药) |
| 硝苯地平 | 10. 口服降糖药 |

2. *营养缺乏* 轻度的粒细胞减少症也可能与叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏所致的营养性贫血有关。一些老年人，尤其是独居者，可能会因为多种原因如经济、心理或医疗原因而不太注意他们的饮食。叶酸的主要来源包括新鲜的绿色蔬菜、水果和豆类。烹饪和罐装可以破坏叶酸。机体中叶酸的储存量在4～5个月的不良饮食后即可消耗殆尽。因此，饮食情况可能会给血液学疾病的诊断提供重要的线索。饮食中叶酸缺乏可能会因为酗酒或慢性溶血而加重。叶酸缺乏的其他血液学依据包括大红细胞性贫血、中性粒细胞多分叶核。隐性的叶酸缺乏最好通过测定红细胞内叶酸水平来评估。

与之不同的是体内储存的维生素 $B_{12}$ 不会仅因为单纯的不良饮食而很快消耗殆尽，需要3～5年的时间才能消耗掉体内储存的维生素 $B_{12}$。不过，随着年龄增长，萎缩性胃炎成为常见疾病，这会导致胃内因子分泌减少，而内因子与食物中的维生素 $B_{12}$ 结合是回肠吸收维生素 $B_{12}$ 的必要途径。其他可引起维生素 $B_{12}$ 缺乏的有胃切除术或次全小肠(回肠)切除术。应该强调的是，老年人由于维生素 $B_{12}$ 缺乏所导致的神经系统症状和体征很容易和其他神经系统疾病混淆。这些症状或体征包括周围神经感觉异常(周围神经炎)、平衡缺失、强直状态和认知功能的损害。这些神经系统的症状和体征可能会被错误地归结于年龄大的缘故，但若是维生素 $B_{12}$ 缺乏所致则可通过补充维生素 $B_{12}$ 而纠正。在大多数有症状的患者中，都可以发现血清维生素 $B_{12}$ 水平降低，当血清维生素 $B_{12}$ 水平低于200ng/L时即可诊断为维生素 $B_{12}$ 缺乏。亚临床维生素 $B_{12}$ 缺乏可通过检测血清甲基丙二酸来发现。亚临床维生素 $B_{12}$ 缺乏以较低的正常血清维生素 $B_{12}$ 水平(200～350ng/L)和高甲基丙二酸水平为特征。需要强调的是，在叶酸和维生素 $B_{12}$ 缺乏的患者中都可见到同型半胱氨酸水平升高。

铜缺乏近年来报道较多，但却是粒细胞减少症少见的原因。粒细胞减少与贫血相关，尤其是老年人也可能与早期骨髓增生异常综合征混淆。铜缺乏常与吸收不良、营养不良、全静脉营养或补充过量锌制剂有关。诊断要有适当的临床情况以及血清铜水平降低。血液学的改变通过补充口服铜制剂可能恢复。

3. *感染* 老年人的白细胞减少/中性粒细胞减少与很多感染有关。这些感染包括病毒(如流感、水痘、甲、乙、丙型肝炎、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、微小病毒B19等)、细菌(如金黄色葡萄球菌、布鲁氏杆菌、土拉杆菌、立克次体、结核杆菌)。与大多数病毒性疾病相关的中性粒细胞减少属于自限性疾病，预后好。少数一些病毒性疾病(如乙型肝炎、EB病毒、人类免疫缺陷病毒)能引起较长时间且临床表现明显的中性粒细胞减少，尤其是革兰阴性菌引起的细菌性败血症是获得性中性粒细胞减少的一个重要原因，且预后很差。白细胞减少的机制通常是由于骨髓受抑。但严重的细菌性脓毒血症时，则是由于骨髓储存耗竭所致白细胞减少。治疗主要是支持治疗，包括抗生素的使用。粒系刺激因子在这种病例中的作用尚未证明。

4. *骨髓衰竭* 严重且持续较久的骨髓衰竭可能与药物、毒物或感染有关，但通常原因不明。再生障碍性贫血是以严重的全血细胞减少和骨髓低度增生为特征。临床症状和体征以血细胞减少为主，包括感染、出血、贫血。单纯白细胞增生不良很少见。对于这种致命性疾病的治疗主要包括支持治疗(输血、抗生素)、免疫抑制药(抗胸腺球蛋白、环孢素、激素)以及造血干细胞移植(在老年患者中应用受限)。

5. *破坏增加* 免疫性粒细胞减少多与风湿系统疾病如系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、多浆膜炎以及恶性淋巴系统增殖性疾病有关。在这些疾病中，由于免疫球蛋白包被的粒细胞被网状内皮系统清除而导致粒细胞减少。免疫介导的粒细胞减少由于中性粒细胞绝对值 $<500/mm^3$ 而常有明显临床表现，尤其是增加了感染的风险。骨髓通常增生明显活跃或活跃，但成熟中性粒细胞缺乏。Felty's综合征(类风湿关节炎、脾大、中性粒细胞减少)引起的中性粒细胞减少的原因复杂，包括免疫破坏、脾隔离症所致。这类粒细胞减少通常对粒细胞集落刺激因子或粒-巨核集落刺激因子有效。

6. *脾隔离症* 任何能引起脾大的疾病都会导致足够的中性粒细胞被脾隔离，从而引起轻至中度的中性粒细胞减少，而这是脾功能亢进所致

全血细胞减少的一个原因。这种轻至中度的粒细胞减少通常不会增加感染机会,常同时伴有贫血和(或)血小板减少。

7. 肿瘤引起的白细胞减少　血液和非血液系统的恶性疾病都可以出现白细胞减少,对此要进行评估。这些疾病的详细情况将在本章后面部分详述。

## 二、白细胞增多症

1. 良性白细胞增多症　最常见的能引起白细胞持续增加的原因是肿瘤性疾病。不过,也有一些非肿瘤的因素可以导致白细胞一系或多系增加。这类白细胞增多症中最常见的是感染时中性粒细胞增多。会出现分化过程中的核左移现象,主要表现为杆状核细胞和其他尚未完全成熟的粒细胞的增加,包括中幼粒细胞和晚幼粒细胞。这种正常形态的粒细胞增多也可见于外源性类固醇激素使用时。白细胞某一亚群升高(如嗜酸粒细胞或嗜碱粒细胞)可见于照射或疾病。白细胞增多症的遗传性和家族性原因(如唐氏综合征)很少见且幼年时即可发现。

2. 感染　感染能够刺激骨髓边缘储存池中的中性粒细胞快速释放,中性粒细胞增多症常见于急性细菌性感染,病毒感染少见。其中杆状核粒细胞和晚幼粒细胞增多常见。外周血涂片中很容易见到这些细胞内的中毒颗粒。类白血病反应易与恶性疾病尤其是慢性粒细胞白血病混淆。其主要以白细胞增多>50 000/μl,早幼粒细胞、中幼粒细胞甚至原始细胞这些未成熟粒细胞增加所导致的明显核左移为特征,碱性磷酸酶积分明显升高且 Ph 染色体阴性。类白血病反应并不常见,出现这种情况要注意可能有潜在的骨髓疾病。

3. 药物引起的白细胞增多　皮质激素是引起白细胞升高尤其是中性粒细胞升高的最常见原因。机制包括降低中性粒细胞的黏附并促进其从骨髓储存池释放。造血集落刺激因子如 G-CSF、GM-CSF 主要是用来刺激粒细胞的增多,锂能通过与 CSF 相同的途径来引起粒细胞增多。β 肾上腺素能药物也可以刺激中性粒细胞从边缘池快速释放。

4. 其他反应性白细胞增多　轻度的白细胞增多(WBC12 000～20 000/μl)可见于应激状态下,使中性粒细胞从边缘池释放到循环池。这种应激性刺激包括运动、癫痫发作、麻醉和手术等。中性粒细胞增多还与急性炎症和组织坏死有关,如烧伤、电击、类风湿关节炎都可导致中性粒细胞增多。慢性炎症疾病如结肠炎、类风湿关节炎、脉管炎可引起骨髓中性粒细胞中度增加和释放,从而造成一定程度的白细胞增多。轻、中度白细胞增多症(WBC<30 000/μl)也与一些尚未累及到骨髓的恶性疾病有关。

单独的白细胞亚群增多可伴随或不伴随白细胞总数的增加。单核细胞增多症常与炎性疾病、特殊性感染、自身免疫性疾病或肉芽肿性疾病以及许多恶性疾病有关。嗜酸细胞增多症(>600/μl)通常与药物、感染(如真菌、寄生虫)、过敏性疾病、脉管炎或恶性疾病有关。淋巴细胞增多常见于恶性疾病,但也可见于感染。

## 三、血液系统恶性疾病

血液系统恶性疾病尽管多数以白细胞升高为主,但也可以表现为白细胞减少、正常或升高。与红细胞和血小板一样,白细胞分化通常是不正常的。

白细胞的恶性疾病包括白血病的四个主要亚型,即急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤、毛细胞白血病、大颗粒淋巴细胞白血病、骨髓转移癌以及非霍奇金淋巴瘤骨髓受累。老年人在这些疾病易发人群中占很大一部分比例。实际上,年龄相关的各种白血病发生率在老年人中都是升高的(图 103-1)。由于老年人群最易发病,所以从人群年龄角度来说这些疾病造成的负担一定会上升。

对多数恶性血液系统疾病来说,近十年来治疗效果已经有了很大改善。但由于多种原因,老年患者的治疗反应率和治愈率仍较低。究其原因主要与老年患者中较常见慢性白血病、骨髓增生异常综合征以及骨髓增殖性肿瘤这些疾病限制了老年人对急性白血病更为积极治疗方案的耐受性,以及临床试验老年患者参与较少、老年患者中更易出现多种预后不良因素有关。随着对老年患者特定临床试验关注以及低毒、靶向治疗药物的不断发展,老年恶性白细胞疾病的疗效将会得到

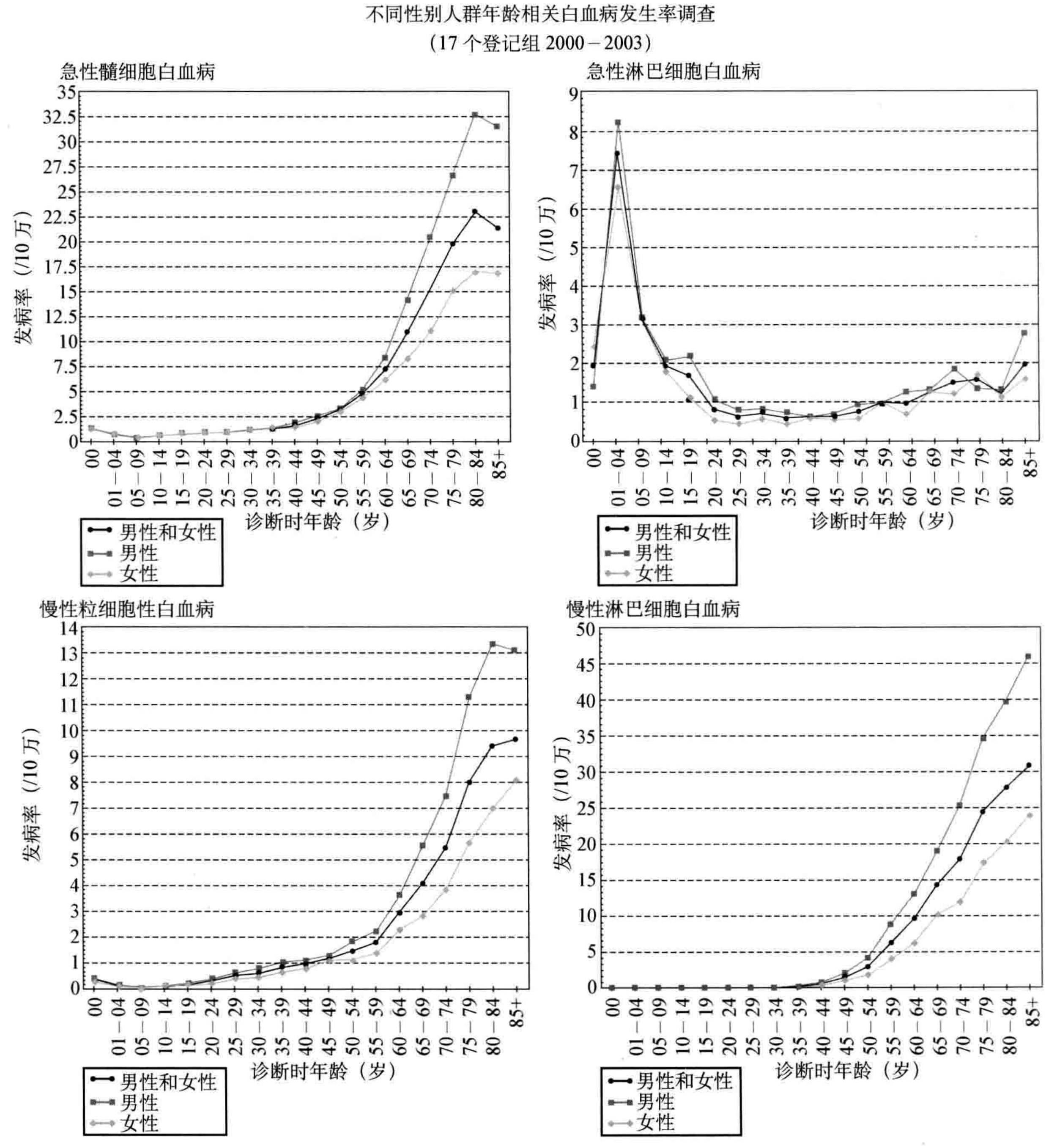



**图 103-1 年龄相关白血病发生率**.(From http://seer.cancer.gov.)

改善。

1. 骨髓增生异常综合征　骨髓增生异常综合征被看作是白血病前期,包括了一组以无效造血,外周血三系细胞减少、骨髓增生明显活跃为特征的异质性的克隆性血液系统疾病。这类疾病中受累的细胞不能进一步成熟分化而导致细胞减少。临床以严重的全血细胞减少而导致死亡以及向急性白血病转化的高风险为特征。

骨髓增生异常综合征的确切发病率尚不明确,估计在美国每年有 15 000～20 000 新发病例。大约 2/3 的患者是老年男性。骨髓增生异常综合征是很明确的老年性疾病,中位诊断年龄在 65－70 岁。其命名很混淆,文献中包括临界白血病、亚急性髓细胞白血病、冒烟性白血病、髓系增生异

常综合征和白血病前期。

MDS 的诊断主要依靠外周血和骨髓检查。对于全血细胞减少的患者一定要注意此病的可能。临床研究发现，MDS 诊断时大多数患者的血红蛋白＜110g/L，血小板＜$100\times10^9$/L，中性粒细胞＜$1000\times10^9$/L。对于长期持续血细胞数量减少的老年患者要格外警惕早期 MDS 的可能。很多患者在诊断时没有症状，但应详细询问病史，包括反复的感染、青紫和出血。MDS 的鉴别诊断包括急性髓细胞白血病、再生障碍性贫血、巨幼细胞性贫血、铜缺乏、病毒感染（HIV）、大颗粒淋巴细胞白血病以及重金属中毒。

早期的血液学检查包括全血细胞计数和分类、网织红细胞计数、红细胞内叶酸水平、维生素 $B_{12}$ 水平、铁代谢指标以及外周血涂片检查。外周血涂片可见巨红细胞、低颗粒发育异常的中性粒细胞。遗传学检查和骨髓活检对于确诊 MDS 是必要的。骨髓表现为增生明显活跃，有病态造血。染色体异常对 MDS 的诊断和病程发展有重要意义。常见的有 5 号、7 号、8 号、17 号、20 号染色体异常。

MDS 的分类已经过 10 多年的变迁。1982 年 FAB 协作组根据外周血和骨髓特征把 MDS 分为 5 大类，包括难治性贫血（RA）、难治性贫血伴铁粒幼细胞增多（RAS）、难治性贫血伴原始细胞增多（RAEB）、难治性贫血伴原始细胞增多转化中（RAEB-T）、慢性粒单核细胞白血病（CMML）。具体详见表 103-6。

**表 103-6　骨髓增生异常综合征分类特征及预后**

| FAB 亚型 | 外周血原始细胞（%） | 骨髓原始细胞（%） | 转为白血病（%） | 中位生存期（月） |
|---|---|---|---|---|
| 难治性贫血（RA） | ＜1 | ＜5 | 10 | 70 |
| 难治性贫血伴铁粒幼细胞增多（RAS） | ＜1 | ＜5 | 15 | 65 |
| 慢性粒单核细胞白血病（CMML） | ＜5 | ≤20 | 30 | 10 |
| 难治性贫血伴原始细胞增多（RAEB） | ＜5 | 5～20 | 40 | 10 |
| 难治性贫血伴原始细胞增多转化中（RAEB-T） | ≥5 | 21～30 | 60 | 5 |

世界卫生组织提出了一个更为详细的分类，该分类综合了包括染色体异常的疾病生物学特征。该分类详细情况见表 103-7，此分类更好地反映了 MDS 的异质性。WHO 分型和 FAB 分型有一些非常重要的不同点，如 WHO 分型中把原始细胞≥20%（RAEBT）定义为急性白血病；把 CMML 定义为骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病；把 5q-综合征作为一种独立的 MDS 类型。

MDS 具有很大的异质性，自然病程变化大，可以表现为相对慢性、惰性的疾病病程，也可以表现为急性爆发性的、进展性的病程。现已明确能导致 MDS 的诱变剂与不良预后有关，年龄大也是一个不良的预后因素。MDS 的异质性使初发 MDS 的精确预后评估变得更为复杂。国际预后评分系统（IPSS）（表 103-8）根据患者诊断时的遗传学、形态学和临床资料对患者进行危险度分层。其 IPSS 评分系统是通过对 816 个患者的分析而建立的。该系统强调特殊的染色体异常、骨髓原始细胞数量以及血细胞减少所累及的血细胞系列是 MDS 预后中最重要的因素。风险评分根据这些因素并将其分为低危、中危 1、中危 2 和高危四类（表 103-9）。IPSS 评分系统阐明了之前分类系统的局限，并对此改进，且与临床实践和以后的试验设计紧密相关。

MDS 的有效治疗方法很少。不过近年来对高危 MDS 以及有特殊染色体异常的 MDS 亚型的治疗有了很大进展。目前的治疗多根据危险度分层而采用合适的治疗方法。NCCC 指南推荐把

表 103-7　骨髓增生异常综合征 WHO 分型(2000)

| 分型 | 外周血表现 | 骨髓表现 |
| --- | --- | --- |
| 难治性贫血(RA) | 贫血<br>无或极少原始细胞 | 仅红系发育不良<br>原始细胞<5%<br>环状铁粒幼细胞<15% |
| 难治性贫血伴环状铁粒幼细胞增多(RAS) | 贫血<br>无原始细胞 | 仅红系发育不良<br>原始细胞<5%<br>环状铁粒幼细胞≥15% |
| 难治性血细胞减少伴多系增生不良(RCMD) | 血细胞减少(两系或三系)<br>无或少量原始细胞<br>无棒状小体<br>单核细胞<$1\times10^9$/L | 两系或三系细胞增生不良≥10%<br>原始细胞<5%<br>无棒状小体<br>环状铁粒幼细胞<15% |
| 难治性血细胞减少伴多系增生不良及环状铁粒幼细胞(RCMD-RS) | 血细胞减少<br>无或少量原始细胞<br>无棒状小体<br>单核细胞<$1\times10^9$/L | 两系或三系细胞增生不良≥10%<br>原始细胞<5%<br>无棒状小体<br>环状铁粒幼细胞≥15% |
| 难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1) | 血细胞减少<br>原始细胞<5%<br>无棒状小体<br>单核细胞<$1\times10^9$/L | 一系或多系增生不良<br>原始细胞 5%～9%<br>无棒状小体 |
| 难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2) | 血细胞减少<br>原始细胞 5%～19%<br>棒状小体±<br>单核细胞<$1\times10^9$/L | 一系或多系增生不良<br>原始细胞 10%～19%<br>棒状小体± |
| 骨髓增生异常综合征不能分类(MDS-U) | 血细胞减少<br>无或少量原始细胞<br>无棒状小体 | 一系增生不良(髓系)<br>原始细胞<5%<br>无棒状小体 |
| MDS 伴有孤立 del(5q)(5q-综合征) | 贫血<br>血小板正常或轻度增加<br>原始细胞<5% | 低分叶巨核细胞正常或增加<br>原始细胞<5%<br>孤立的 5q31 染色体缺失<br>无棒状小体 |

表 103-8　MDS 国际预后评分系统(IPSS)

| 预后因素 | 积分 | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| 骨髓原始细胞(%) | <5 | 5－10 | — | 11～20 | 21～30 |
| 染色体核型 | 好 | 中 | 低 | — | — |
| 血细胞减少 | 无/一系 | 2/3 | — | — | — |

表 103-9　IPSS 评分系统的中位生存期

| IPSS 危险度 | 总评分 | 中位生存期(年) |
| --- | --- | --- |
| 低危 | 0 | 5.7 |
| 中危-1 | 0.5～1.0 | 3.5 |
| 中危-2 | 1.5～2.0 | 1.2 |
| 高危 | ≥2.5 | 0.4 |

患者分为低危(IPSS低危、中危-1)和高危(IPSS中危-2、高危)两组。对于低危患者以支持治疗为主,目的是控制血细胞减少的相关症状。对于MDS的大多数患者来说,红细胞和血小板输注以及抗生素预防感染这些支持治疗已成为标准治疗方法。造血生长因子如促红细胞生成素对于有反应的患者可以用来减少输血次数。随着时间的延长,多数患者会形成输血依赖,从而造成铁负荷过多。当红细胞输注在20～30个单位或血清铁蛋白>2500mcg/L时应该给予祛铁治疗。对于高危患者如一般状况差以及经过积极治疗可能有并发症的成年人患者来说,支持治疗也是必需的。

IPSS高危组患者与其他组相比,更易出现与全血细胞减少相关的死亡风险,在诊断后的较短时间内有向急性白血病转化的高风险。Silverman和Kornblith发表的文章中指出,在国际合作中心肿瘤组和白血病组(CALGB)的随机试验研究中发现,MDS患者接受5-氮杂胞苷治疗后其生存期、生活质量以及向白血病转化时间等都有改善。该大样本随机研究得出明确结论,支持5-氮杂胞苷作为MDS治疗的标准方法。近期FDA批准地西他滨用于高危MDS的治疗。地西他滨是第二类胞嘧啶核苷酸类似物,其主要通过抑制DNA甲基化而发挥作用。这些药物都有相关毒性,但对于一般状况较好的老年高危MDS患者来说是主要的治疗方法。高强度治疗如异基因造血干细胞移植,尽管可能是治愈MDS的唯一方法,但由于治疗相关疾病的高发病率和死亡率,因此即使在有供者的年轻患者中其应用也仍受到限制。

对于5q-综合征的患者治疗方法有更多进展。这种MDS亚型被定义为仅有5号染色体长臂缺失,且不存在其他染色体异常。5q-综合征的典型表现是难治性贫血,由于大多数患者并不进展为急性白血病,因此被认为是预后较好的一类MDS。近期临床研究发现,雷那度胺作为一种口服免疫调节药,能够明显地减少输血次数并能逆转5q-综合征患者的细胞遗传学异常。该药已被作为输血依赖性、5q-综合征这类低危患者的标准治疗方法,并且强调了MDS患者细胞遗传学评估在临床和治疗中的重要性。

2. 急性髓细胞白血病　急性髓细胞白血病是指以骨髓中原始幼稚髓细胞异常增生为特征的一类克隆性造血干细胞疾病。白血病细胞的累积破坏了骨髓的正常造血功能,导致了伴随白细胞升高或无白细胞升高的血细胞减少。

急性髓细胞白血病是一种老年性疾病,中位诊断年龄是67岁。美国癌症学会估计2006年新诊断的患者约有11 930人,死亡患者约有9040人。发病率随年龄增加(图103-1)。流行病学调查及最终结果统计2000－2003年超过55%的新诊断AML患者诊断时年龄在65岁或65岁以上。

急性髓细胞白血病的危险因素包括前期MDS病史、某些化疗药物暴露史(如烷化剂、拓扑异构酶2抑制药、亚硝基药物)、射线和苯制剂暴露史以及唐氏综合征的病史。不过,大多数急性髓细胞白血病患者诊断时与目前所知的危险因素并无相关性。

急性髓细胞白血病的临床表现和体征差异很大且没有特异性。患者多数表现为骨髓衰竭的特征:如贫血、血小板减少、中性粒细胞减少。乏力、呼吸困难、出血、发热以及感染是常见的表现。白血病细胞对髓外组织的浸润如肝、脾、淋巴结以及中枢神经系统可导致许多与累及部位有关的特异性的症状。一些患者可表现为严重的白细胞增多,由于外周血大量原始细胞而引起白细胞淤滞症状。

外周血可表现为伴随或不伴原始细胞的全血细胞减少,或严重的白细胞增多并伴典型的原始细胞以及贫血和血小板减少。

急性髓细胞白血病的诊断主要依靠骨髓中发现髓系原始幼稚细胞≥20%。免疫组化和流式细胞技术可以证实形态学诊断并区分是髓系来源还是淋系来源。传统的FAB分型在形态学、组织化学以及免疫表型基础上将急性髓细胞白血病分为七型(M1-M7)。近期的急性髓细胞白血病WHO分型(表103-10)结合了形态学、免疫表型、细胞遗传学以及临床特征。主要分为四大类,每一类包括两个或更多的亚型。WHO分型强调了细胞遗传学分型对预后及治疗的重要性。近年来,由特异性的细胞遗传学异常定义的急性髓细胞白血病亚型已显示出与预后较好有关,如有结合因子异常的急性髓性白血病[inv16,t(8;21),t(16;16)]以及急性早幼粒细胞白血病[t(15;17)]。在遗传学分型基础上建立的风险适当治疗策略已为临床带来最大治疗效果,并将毒性降至最低。

表 103-10 急性髓细胞白血病分类

| | |
|---|---|
| Ⅰ. 伴有细胞遗传学易位的急性髓细胞白血病 | 烷化剂药物相关 |
| 伴有 t(8;21)(q22;q22);AML1/ETO 的急性髓细胞白血病 | 鬼臼类药物相关 |
| 伴有异常骨髓嗜酸细胞的急性髓细胞白血病 | 其他类 |
| [inv(16)(p13q22)或 t(16;16)(p13;q22);CBFβ/MYH11] | Ⅳ. 急性髓细胞白血病不能归于其他类的 |
| 伴有[t(15;17)(q22;q12);PML/RARα]及其变异型的急性髓细胞白血病 | 急性未分化髓细胞白血病 |
| (急性早幼粒细胞白血病) | 急性未成熟髓细胞白血病 |
| 伴有 11q23(MLL)异常的急性髓细胞白血病 | 急性成熟髓细胞白血病 |
| Ⅱ. 伴有多系增生异常的急性髓细胞白血病 | 急性粒-单核细胞白血病 |
| 继发于骨髓增生异常综合征或骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病 | 急性单核细胞白血病 |
| 前期无骨髓增生异常综合征 | 急性红白血病 |
| Ⅲ. 治疗相关的急性髓细胞白血病和骨髓增生异常综合征 | 急性巨核细胞白血病 |
| | 急性嗜碱细胞白血病 |
| | 急性全髓细胞白血病伴骨髓纤维化 |
| | 髓样肉瘤 |

如果不治疗或对化疗无反应,急性髓细胞白血病很快会致命(中位生存期<2 个月)。主要的死亡原因是血细胞减少相关疾病引起的重度感染以及出血。

联合化疗是急性髓细胞白血病的标准诱导治疗方法,主要药物是阿糖胞苷和蒽环类药物如柔红霉素。根据各种预后因素,这些药物可以使50%～80%的患者获得完全缓解(CR)。年龄大是一个重要的预后不良因素。年龄增长所致的预后不良既与疾病期和治疗期骨髓抑制(诱导死亡)所致重度感染和出血的高发病率有关,也与化疗失败(残余白血病或耐药白血病)有关。年轻 AML 患者的完全缓解率通常可以达到 60%～80%,而 60 岁以上的老年患者完全缓解率通常≤50%(诱导死亡率可以到 20%～40%)。

老年 AML 患者预后较差的原因之一是肿瘤的生物学特征。与年轻患者相比,老年 AML 患者中有较高比例的预后不良的染色体异常,而有预后较好染色体异常的患者比例较低。预后不良的染色体异常与完全缓解率的降低及总生存期缩短有关。在老年 AML 患者中,表达耐药基因 MDR1 的患者较为常见。且老年患者更容易从对标准治疗不敏感的骨髓增生异常综合征转为继发性 AML。合并症的增加、年龄相关的生理改变、多种用药史以及功能和认知损伤等临床特点使老年患者的治疗变得更为复杂,并且造成预后不同。

到目前为止,针对老年患者的最优治疗方案仍存在争议,推荐方案从单用支持治疗到标准侵袭性治疗不一。由 Lowenberg 等进行的随机对照研究证实,对经过选择的 65 岁或 65 岁以上的患者采用诱导化疗比单独采用支持治疗能使生存期延长。该研究证明,对选择性老年患者侵袭性治疗可能有潜在的益处。不过,该人群预后仍不佳。试图去提高老年 AML 患者治疗反应率的方法包括减低标准治疗方案剂量。这些措施使患者的诱导死亡率下降了,但完全缓解率并没有提高。CD33 单克隆抗体-吉姆单抗(Mylotarg)和其他靶向治疗方法的作用尚未明确。急性早幼粒细胞白血病患者用口服全反式维甲酸联合化疗取得了很好的治疗效果,但 AML-M3 在老年患者中并不常见。其他更多的侵袭性治疗包括造血干细胞移植,由于并发症及相关毒性发生率很高,限制了在老年患者中的使用。不过,支持治疗的改进使得老年患者进行强化治疗的研究逐渐增多。

中位完全缓解持续时间大约 1 年,约 15%的 60 岁以上白血病患者能够治愈。获得完全缓解的患者应该在缓解后继续治疗,以防止或推迟复发。不过,对老年患者来说,缓解后治疗的确切作用及最佳方案目前仍不明确。

对老年AML患者治疗决定应个体化。决定前应对患者肿瘤生物学(细胞遗传学分组)以及对合并症和功能状态等临床特征的生理状态进行评估,从而进行危险度分层。对伴随预后较好的染色体异常及一般状态较好的老年患者应该考虑侵袭性治疗方案。肿瘤生物学特点显示高危或一般状况差的患者应该考虑一些临床试验中的新方法或支持治疗,以取得生活质量的改善。

3. 急性淋巴细胞白血病 急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童的主要疾病,成年人中,老年患者经年龄调整后的发病率是增高的。美国每年大约有3900例新增的成年人ALL患者,男性略多(1.2∶1)。由于目前的有效治疗方法,儿童急性淋巴细胞白血病在大多数患者中成为能够治愈的疾病。成人急性淋巴细胞白血病与儿童急性淋巴细胞白血病是不同的疾病。首先表现在完全缓解率上,成年人完全缓解率为70%~75%,而儿童能够达到90%以上。其次,同样治疗方案所达到的缓解持续时间和治愈的可能性在成年人与儿童有很大区别。对于ALL治疗影响预后的重要因素包括年龄、细胞遗传学和免疫表型。预后较差主要与一些染色体易位如Ph染色体t(9;22)、t(4;11)、t(8;14)、t(2;8)、t(8;22)有关,表型为混合白血病(也称双表型白血病)的预后也较差。

成年人急性淋巴细胞白血病的初始治疗目的是为了改善骨髓衰竭后出现的一些问题,也就是说,通过输血治疗贫血,治疗明确或可疑的感染,控制出血。特异的抗白血病治疗主要是为了完全缓解。急性淋巴细胞白血病的诱导化疗与急性髓细胞白血病有很大不同,常用药物包括泼尼松、长春新碱、柔红霉素以及门冬酰胺酶。儿童对这些药物有良好的耐受性,但随着年龄增长对药物的耐受性会变差。在诱导过程中,由于感染或出血而导致的死亡率在老年患者中可达到10%~20%。

与AML治疗不同的是,对于ALL患者完全缓解后应继续治疗的观点被普遍接受。一旦患者达到完全缓解,之后就应进行强化和维持治疗。老年患者完全缓解后的最佳治疗方案及治疗持续时间目前仍不明确。多数机构采用在一个疗程中使用多种药物联合治疗并维持2年以上的方案。完全缓解后经6个月的较强治疗(强化或巩固治疗),之后给予大约18个月的较低强度的门诊维持治疗方案。

对于中枢神经系统白血病的预防治疗是儿童急性淋巴细胞白血病治疗中的标准要求。虽然成年人中枢神经系统白血病的发生率低于儿童,但治疗中枢神经系统白血病仍是成年人急性淋巴细胞白血病治疗的一部分。这些治疗措施包括鞘内注射甲氨蝶呤联合大剂量的系统治疗,如大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷或颅脑照射。

在上述强化治疗方案基础上,成年人完全缓解的持续时间在2年左右。其中五年无病生存的患者有35%~45%。不过,老年患者的预后是比较差的。与儿童患者不同的是,造成成年人患者这种较差反应持续时间的一个原因是由于合并症的存在以及对药物毒性易感性的增加,从而导致无法采用最大剂量的理想化疗方案。

4. 慢性淋巴细胞白血病 慢性淋巴细胞白血病(CLL)是西半球最常见的白血病,也是老年患者中最易见到的疾病。慢性淋巴细胞白血病是外周血、骨髓和淋巴组织中成熟淋巴细胞克隆性增生的一种疾病。主要见于老年人,中位诊断年龄在70岁。在西方国家中发病率约3.8/10万(美国每年的新发病例约为10 000例),由于很多患者数年没有症状,因此这个发病率可能会低估。在超过60岁患者的发病率约为20/10万。在美国黑种人和白种人中发病率没有种族差异,但在远东和亚洲地区发病率很低。男女比率约为2∶1。目前的诊断技术,尤其是免疫表型,能够对慢性淋巴系统恶性肿瘤进一步分型:B细胞性CLL、T细胞性CLL、幼淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤骨髓受累、毛细胞白血病。

(1)B细胞慢性淋巴细胞白血病:B细胞慢性淋巴细胞白血病占慢性淋巴细胞白血病的95%以上。25%患者是在就诊其他疾病时发现的无症状的淋巴细胞增多。有症状的患者可能有体重减轻、乏力、反复发作的感染、发热以及与肝脾大或淋巴结肿大相关的疼痛。多数患者疾病缓慢进展可跨越数年,诊断时淋巴细胞负荷与前期疾病有很大相关性。在一些患者中,疾病可能有一个恶化过程并且在诊断后的几个月内进展到临床晚期阶段。目前已开始通过分子生物学和蛋白标志的识别来解释这种疾病的异质性差异。

CLL 的诊断主要依靠外周血淋巴细胞计数 >10 000/μl 以及特异性的免疫表型(共表达 CD5 和 CD20/23,低表达表面免疫球蛋白)显示克隆性的淋巴细胞增生。CLL 的诊断和分期主要依靠病史、体格检查(淋巴结和脾的仔细评估)、全血细胞检查以及血涂片检查、外周血流式细胞仪的免疫分型。外周血涂片的典型表现包括成熟淋巴细胞以及破碎细胞(外周血涂片人为地反映了 B 细胞 CLL 对机械操作的易碎性)的增多。骨髓检查对诊断不是非常必需的。

B 细胞 CLL 的鉴别诊断包括其他成熟 B 淋巴细胞增殖性疾病如套细胞淋巴瘤、幼淋巴细胞白血病、毛细胞白血病以及有绒毛淋巴细胞的脾淋巴瘤。这些疾病的临床病程和治疗有很大区别,尤其是套细胞淋巴瘤。对临床特征、形态学以及免疫表型的评估对疾病的正确诊断是必要的(表 103-11)。



**表 103-11 成熟 B 细胞肿瘤的免疫表型**

| 诊断 | SIg* | CD5 | CD10 | CD23 | CD43 | CD103 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B 细胞性 CLL | +/− | + | − | + | + | − |
| 套细胞性淋巴瘤 | + | + | − | − | + | − |
| B 细胞性幼淋巴细胞白血病 | ++ | +/− | − | − | − | − |
| 脾边缘带淋巴瘤 | + | − | − | − | − | − |
| 毛细胞白血病 | + | − | − | − | − | ++ |

最初的 Rai 分期(表 103-12)显示了疾病从单独的淋巴细胞增多到淋巴结肿大、器官肿大的形成以及最终出现贫血、血小板减少的规律进展。这些因素对疾病预后的重要性已被证实。特异的染色体异常与疾病预后有关。13q 的缺失与预后较好有关,而 11q 和 17p 的缺失与不良预后有关。此外,CD38 和 ZAP70 这些额外分子标志的表达也对预后有意义。

**表 103-12 慢淋 Rai 临床分期**

| 分期 | 危险度* | 临床表现 | 生存期(年) |
|---|---|---|---|
| 0 | 低 | 仅淋巴细胞增多 | ≥12 |
| 1 | 中危 | 淋巴细胞增多及淋巴结肿大 | 7~10 |
| 2 | 中危 | 淋巴细胞增多及脾和(或)肝大,<br>淋巴结肿大± | 4~9 |
| 3 | 高危 | 淋巴细胞增多,肝大、脾大<br>血红蛋白降低(<11/dl)<br>淋巴结肿大± | 1.5~2 |
| 4 | 高危 | 淋巴细胞增多,肝大、脾大<br>血红蛋白降低(<11/dl)<br>血小板减少(<100 000/μl)<br>淋巴结肿大± | 1.5~2 |

B 细胞性 CLL 的治疗是姑息性的。主要用于有症状的患者或进展到血细胞减少的患者(Rai 分期 3 期或 4 期)。主要治疗包括控制淋巴细胞增生的口服烷化剂(苯丁酸氮芥或环磷酰胺)和类固醇药物以及自体免疫性合并症的治疗。0 期患者仅有淋巴细胞增多不需要治疗。因为这些患者没有其他预后不良因素,所以其预后非常好。白细胞的增长率比绝对值能更好地反映疾病的活动状态。急性白血病是由于循环中大量原始细胞而造成的白细胞淤滞,B 细胞性 CLL 中多数淋巴细

胞是成熟的小细胞，因此这种情况很少见。

化疗或局部放疗能控制 1 期或 2 期患者的症状。不过，症状的改善并不能延长生存期。对照研究显示，对 3 期或 4 期 CLL 患者采用联合化疗的方法可以使患者的中位生存期（1.5～4 年）延长。随着 CLL 初始治疗更为有效药物的发展，如核苷酸类似物（福达拉滨）已经让更多的患者得到完全缓解。尽管近期临床试验的结果令人鼓舞，但这种缓解能否延长患者的生存期尚未明确。这些很有希望的结果鼓舞了许多血液学专家和肿瘤学专家在疾病较早期即开始治疗。抗 CD52 单克隆抗体（阿伦单抗）已被推荐作为前期给予烷化剂和福达拉滨治疗患者的二线治疗方案。将新的药物如福达拉滨和单克隆抗体（如利妥昔单抗和阿伦单抗）与一种或更多种传统治疗药物（烷化剂和类固醇）相结合的这种方法还尚未确定。目前有多种临床试验正对这些药物不同组合（同时或序贯）的疗效进行评估。不过每一种药物都会增加患者机会性感染的风险，尤其对于老年患者。

CLL 患者伴随自身免疫性疾病很常见。主要是容易形成血小板抗体及红细胞抗体，甚至红系祖细胞抗体而导致红系发育不良。对于贫血患者，应行网织红细胞计数和直接抗人球蛋白试验，可与骨髓产量下降导致的溶血鉴别。所有自身免疫性合并症都是类固醇治疗的适应证，而难治的红系增生不良可以给予静脉丙球输注。

反复感染是导致慢性淋巴细胞白血病死亡的最常见并发症。0 期 CLL 患者感染增加的风险很小。但随着免疫反应的逐步破坏，肺炎球菌疫苗及其他支持治疗应在免疫反应未受损前给予。其他分期患者均为感染高风险人群。当疾病进展出现临床表现时，免疫功能逐渐减低，对病毒、细菌、真菌的易感性增加。患者应避免与接种过活病毒疫苗（口服脊髓灰质炎病毒疫苗、麻疹-流行性腮腺炎-风疹）的儿童体液直接接触，以延长病毒免疫时间。反复发生细菌感染的患者给予静脉丙球输注后可能好转。

（2）B 细胞性幼淋巴细胞白血病：这种少见的淋巴细胞白血病以淋巴细胞明显增多（通常＞100,000/μl）、广泛的骨髓浸润、巨脾、极少淋巴结肿大、幼淋巴细胞是循环中白细胞的主要成分（＞55%，常＞90%）为特征。幼淋巴细胞大小是正常淋巴细胞的两倍，具有特征性的边界清楚的核仁。B 细胞性幼淋巴细胞白血病通常表达 CD19、CD20、CD22、CD79a、FMC7 以及强表达免疫球蛋白 IgM。CD23 通常为阴性。

多数 B 细胞性幼淋巴细胞白血病患者在发病时已有临床症状，其预后与Ⅲ期或Ⅳ期 B 细胞性 CLL 患者相似。该病的治疗主要包括联合化疗以控制脾大和白细胞增多，放疗以缓解脾充血。患者会逐渐对治疗不敏感，预期生存期为 1.5 年，死亡原因多为疾病未控制。近期研究显示一些更强的新药如阿伦单抗（CAMPATH-1H）比之前的药物更有效，同时能提高治疗反应率和改善生存期。

（3）T 细胞性幼淋巴细胞白血病/慢性淋巴细胞白血病：T 细胞性幼淋巴细胞白血病/慢性淋巴细胞白血病是一种少见的亚型，占所有小淋巴细胞白血病（CLL）的 2%～3%。临床表现包括淋巴细胞增多、肝脾大、全身淋巴结肿大、皮肤浸润（20%）和骨髓受累。外周血免疫表型表现为恶性 T 细胞克隆性增生。表达 CD2、CD3、CD7，CD3 弱表达。约 60% 的患者细胞为 $CD4^+/CD8^-$，25% 为 $CD4^+/CD8^+$，15% 为 $CD4^-/CD8^+$。预后通常较差，仅对某些新药（如阿伦单抗）有极小的反应。

**5. 毛细胞白血病** 毛细胞白血病是一种罕见的且仅见于 60 岁以上男性患者的疾病。临床特征包括巨脾、淋巴结无肿大、外周血全血细胞减少。诊断主要依靠循环中淋巴细胞的形态学特征而确定，该类细胞小且有细胞质突起（绒毛）。诊断以前主要依赖组织化学染色耐酒石酸酸性磷酸酶阳性，目前依靠免疫表型，主要表达膜免疫球蛋白 IgM，CD19、CD20、CD22、CD79a、CD11c、CD25 和 CD103，CD5、CD10、CD23 为阴性。骨髓穿刺通常为干抽，骨髓活检显示毛细胞弥散性浸润。脾被同样克隆的细胞浸润。革兰阴性菌以及葡萄球菌感染是最主要的并发症。

脾切除术是过去 8～10 年 50%出现中性粒细胞减少的毛细胞白血病患者的治疗方法。干扰素 α 能使 50%以上的患者获得部分或完全缓解，避免了许多患者的手术以及脾切除术对免疫系统的影响。干扰素目前尚未完全被核苷酸类似物尤其是克拉屈滨（2-氯脱氧腺苷）代替。克拉屈滨耐

受性好,5d 治疗方案通常在一个疗程治疗结束就可获得高缓解率。

6. T 细胞性大颗粒淋巴细胞白血病 T 细胞性大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGL)是一种少见的细胞毒 T 细胞克隆性疾病,典型表现是长期的中性粒细胞减少。T-LGL 约占淋巴细胞增殖性疾病的 4%。患者多为老年,中位年龄为 60 岁。许多患者初期没有症状,之后逐渐出现长期的中性粒细胞减少、轻度淋巴细胞增多伴或不伴有贫血。症状主要与反复感染尤其是皮肤、口咽部、直肠区域的反复感染相关。脾大常见,但淋巴结肿大不典型。外周血涂片可见到大颗粒淋巴细胞增生。这种情况在诸如病毒感染等反应性疾病时也可见到。诊断主要依靠外周血经 PCR 或流式细胞仪检测到大颗粒淋巴细胞群中克隆性 T 细胞受体基因重排的证据。典型的免疫表型 $CD3^+$、$CD8^+$、$CD16^+$、$CD57^+$ 有助于诊断。T-LGL 是一种相对惰性的疾病,中位生存期>10 年。治疗指征包括严重的中性粒细胞减少(中性粒细胞<500)、反复感染以及输血依赖性贫血。治疗主要是免疫抑制药联合一些药物如甲氨蝶呤、环磷酰胺或类固醇激素。

7. 慢性粒细胞性白血病 慢性粒细胞性白血病(CML)是一种髓系增生性疾病,其特点是以成熟的粒细胞过度增生并最终进展为与急性白血病的原始幼稚细胞过度增生(急变)相似的临床表现。CML 占所有白血病的 15%~20%,无地理、性别、种族影响下的经年龄调整后的发病率为 1.5/100 000。发病率随年龄增加,中位诊断年龄为 67 岁。

当外周血发现中性粒细胞增多且以分叶核粒细胞和中幼粒细胞为主,且嗜酸细胞、嗜碱细胞增多,骨髓增生明显活跃,中性粒细胞碱性磷酸酶积分降低时要考虑 CML。Ph 染色体 t(9;22)和(或)其产物(BCR/ABL 融合 mRNA,Bcr/Abl 蛋白)的存在可进一步证实诊断。诊断可依据外周血 PCR 或荧光原位杂交(FISH)结果。骨髓活检对于完整的细胞学评估仍是必要的。

CML 典型的疾病进展分为三期:慢性期、加速期和急变期(表 103-13)。

表 103-13 慢性粒细胞白血病分期

| 慢性期 | 加速期 | 急变期 |
|---|---|---|
| 原始细胞<10% | 以下任何一项:<br>原始细胞 10%~19%<br>血小板减少<100 000/cmm<br>外周血嗜碱粒细胞>20%<br>出现附加染色异常<br>脾进行性增大或白细胞明显升高需要治疗 | 以下任何一项:<br>原始细胞>20%<br>髓外原始细胞 |

慢性期的持续时间变化很大,可以从 1.5 年到 14 年(中位持续时间为 3 年)。在慢性期,即使不用积极治疗疾病也比较容易控制。加速期的开始伴随着白细胞、血小板的增多和脾增大。最初外周血以成熟细胞为主,后期原始细胞逐渐增多,需要更大量的药物去控制。这一期通常持续几个月也可能超过 1 年。急变期与急性白血病难以区分。患者中 85%原始细胞为髓系标记,15%表达淋系标记。

CML 的治疗近年来变化很大,改变了疾病的自然病程。干扰素(IFN-α)是第一个改变了 CML 自然病程的药物,降低了表达 Ph 染色体的细胞比例,使慢性期延长了 1~2 年。甲磺酸伊马替尼(格列卫;STI-571)是特异性治疗 CML 的口服靶向酪氨酸酶抑制药,已被证明对急变期和加速期的 CML 有明显疗效。对于慢性期 CML,临床随机实验发现伊马替尼在临床、细胞遗传学反应、疾病进展率以及与干扰素和小剂量阿糖胞苷相比的治疗相关毒性方面取得了显著的改善。基于以上结果,甲磺酸伊马替尼已经取代干扰素成为慢性期 CML 患者的标准治疗方法。伊马替尼的耐受性很好,尤其对老年患者。许多无法进行细胞毒

性治疗或干扰素治疗的患者可以用甲磺酸伊马替尼有效地治疗。对于这种药物治疗老年患者而获缓解持续时间的评估尚早。不过，新的酪氨酸酶抑制药（达沙替尼、尼罗替尼）作为二线治疗方法为伊马替尼治疗中疾病进展的老年患者提供了治疗方法并已取得效果。

慢性期进行异基因干细胞移植对年轻患者来说是一种可能治愈疾病的方法。但由于治疗相关的发病率和死亡率而极大地限制了老年患者的使用。对于慢性期未使用伊马替尼的加速期或急变期 CML 患者来说，伊马替尼是首选治疗方法。伊马替尼治疗后急变期 CML 患者的治疗依赖于原始细胞的起源。髓系原始细胞起源的对标准急性髓性白血病治疗方案反应差，目前还没有标准的治疗。淋系起源的用急性淋巴细胞性白血病标准联合化疗方案治疗能控制 6～12 个月。

8. 骨髓增殖性疾病　骨髓增殖性疾病包括慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症以及骨髓纤维化。真性红细胞增多症和骨髓纤维化与白细胞增多有关。真性红细胞增多症通常与分红相对正常的轻度白细胞升高有关，而骨髓纤维化通常与除有核红细胞外幼稚白细胞增多有关。真红的白细胞增多通常无严重影响而治疗主要是控制红细胞数量的增加。骨髓纤维化可能不仅与白细胞数量的不同变化有关，如可能是循环中伴有幼稚细胞的白细胞数量增加，也可能是白细胞数量的减少，尤其是在伴有巨脾的情况下。

9. 骨髓转移癌　许多常见的肿瘤有骨或骨髓转移的倾向，这些肿瘤包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌和淋巴瘤。骨髓的占位性病变可以导致正常造血组织减少，也被称为骨髓痨。骨髓痨的外周血表现为全血细胞减少以及幼白成红细胞增多症。全血细胞减少由于营养物质缺乏尤其是叶酸缺乏也可以加重。

## 参考文献


[1] Appelbaum F, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006; 107(9): 3481.

[2] Brunning R, et al. Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva: World Health Organization; 2001.

[3] DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

[4] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006; 355: 2408.

[5] Greer J, et al., eds. Wintrobes Clinical Hematology, 11th edition. Philadelphia: Lippincort Williams and Wilkins; 2004.

[6] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, er al. Internarional scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome. Blood 1997; 89: 2079.

[7] HuffjD, Keung YK, Thakuri M, et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. AmJ Hematol. 2007; 82: 625-30.

[8] Jaffe ES, et al., eds. World Healtb Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARCPress; 2001.

[9] Kanrarjian H, O'brien S, Corres J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high risk myelodysplastic syndrome. Cancer. 2006; 106: 1090.

[10] Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, et al. Impaa ofazacytidine on the quality of life of patients with myelody splastic syndrome treared in a randomized phase Ⅲ trial: A Cancer and Leukemia Group B srudy J Clin Oncol 2002; 20: 2441.

[11] Lenhard RE, et al., eds. The American Cancer Socletys Clinical Oncology Atlanta, GA: American Cancer Sociery, 2001.

[12] Lichtman M, et al., eds. Williams Hematology, 7rh ed. New York, New York: McGraw-Hill; 2006.

[13] Lisr A, Dewald G, Bannett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006; 355: 1456.

[14] Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al. On the value of intensive remissioninduction chemotherapy in elderly patienrs of 65+ years with acute myeloid leukemia: A randomized phase 3 study of the

European Organization for Research and Treatmenr of Cancer Leukemia Group. J Clin Oncol 1989；7：1268.

[15] Lowenberg B，Downing JR，Burnett A，et al. Acure myeloid leukemia. N Engl J Med 1999；341：1051.

[16] Lubran MM. Hematologic side effects of drugs. Ann Clin Lab Sci.1989；19：114.

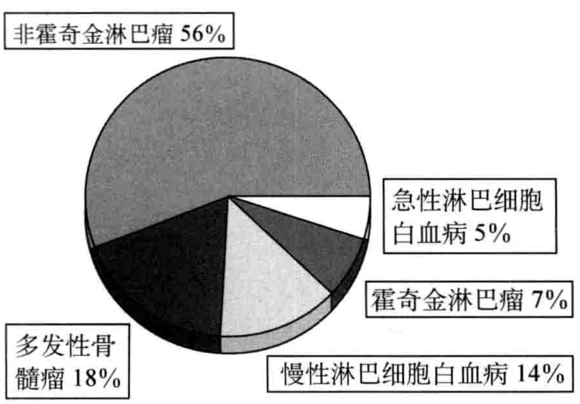
[17] Silverman LR，Demakos EP，Pererson BL，et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome：A study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2002；20：2429.

[18] Surveillance，Epidemiology，and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER * Star Database：Incidence-SEER 17 Regs Public-Use，Nov 2005 Sub(2000－2003)，National Cancer Institute，DCCPS，Surveillance Research Program，Cancer Staristics Branch，released April 2006，based on the November 2005 submission.

# 第 104 章　非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和骨髓瘤

原著　William B. Ershler, Dan L. Longo
译者　范　辉　朱宏丽

淋巴系统恶性疾病包括接近 40 种，根据临床表现它们可以大体分为 5 大类：急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和浆细胞异常（主要为多发性骨髓瘤）。2007 年，全美共新发淋巴系统恶性疾病 111 820人，并有36 640人死于该类疾病，具体见图 104-1，表中显示出各种疾病年发生率的分布情况。急性和慢性淋巴细胞白血病已经由单独的章节进行讨论，在此章我们将讨论非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和浆细胞异常。




| | 排名 | 比例（%） |
|---|---|---|
| 非霍奇金淋巴瘤 | 1 | 56 |
| 多发性骨髓瘤 | 2 | 18 |
| 慢性淋巴细胞白血病 | 3 | 14 |
| 霍奇金淋巴瘤 | 4 | 7 |
| 急性淋巴细胞白血病 | 5 | 5 |

图 104-1　美国淋巴系统恶性疾病的分布

## 一、非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤（简写 NHL）是最常见的淋巴系统恶性疾病，是一组原发于淋巴细胞克隆性增生的非常混杂的肿瘤。这种混杂包含数目巨大的截然不同的淋巴细胞亚型、成瘤过程中多种多样的细胞和基因途径等。基因突变、染色体易位或者是其他的基因改变（如 BCL2，c-MYC，FAS，BCL6 等）导致发病，同时，基因的表达也与各亚型不同表现相联系，如疾病侵袭程度和对化疗的反应。约有 88%的 NHL 来源于 B 细胞。尽管已经将视角关注在与特定淋巴瘤类型相关的改变上，目前主要的治疗方法仍是经验性和典型的，包括细胞毒性化疗联合针对表达 CD20 细胞的单克隆抗体（几乎在全部 B 细胞均表达）。临床试验表明，老年患者接受这些治疗是安全的，并可以获得与年轻患者同样的预期疗效。

1. *流行病学*　在 2007 年，新诊断 63 190 例 NHL，其中大约一半发生于 60 岁或更加高龄人群。美国国家癌症研究所的数据证明：1950 年至今，NHL 的发病率的升高大致为 25%，但也有证据显示自 1990 年以来，发病的增加速度已经下降。一些证据表明，疾病的增加与获得性免疫缺陷综合征（AIDS）的流行相关，尤其在年轻及中年患者，发病率增加的主要原因仍不明确，特别是在老年人群。

随着对艾滋病的有效治疗，其相关淋巴瘤正逐渐减少。然而，淋巴瘤（1/3 以上病例在 70 岁以上）影响老年患者，现已位居 80 岁以上女性肿瘤患者死亡原因的第五位。此外，目前肿瘤监控统计显示，尽

管全体人群发病率在下降，且年轻人是1.5%的下降率，但对于大于65岁人群的发病率有1.3%的净增长。

2. 分类　至1999年，淋巴瘤的分类仍是有争议的，由国际临床医师及血液病理学家组成协作组，在采用一致的标准的基础上，对WHO分类进一步进行完善，包括组织学、免疫学，基因学和疾病的临床特征（表104-1）。这个分类包括近40种命名的分类，其中10种最常见类型在表中以黑体标出。幸好，约75%的病人属于最常见的两种类型之一：弥漫大B细胞型淋巴瘤（DLBL）（约占美国淋巴瘤的40%～45%），滤泡型淋巴瘤（FL）（约占美国淋巴瘤的30%）。这两种类型淋巴瘤处于非常突出的位置。总的来说，滤泡型淋巴瘤自然病程更加惰性，通常伴随极少的症状，但分布广泛，通常认为是不能被现有治疗方式治愈的。具有更强侵袭性的弥漫大B细胞淋巴瘤常伴随更多的原发症状，通常在早期阶段，大多数病例可治愈，甚至是进展期病例。对于老年患者的治疗，如何能在根据其脏器功能状况和预期寿命的基础上，平衡可能的重大疗效和对抗潜在的治疗毒性，从而制定个体化方案，仍存在挑战。

**表 104-1　淋巴瘤 WHO 分类**

| B细胞肿瘤 | T细胞肿瘤 | 霍奇金病 |
|---|---|---|
| 不成熟B细胞肿瘤 | 不成熟T细胞肿瘤 | 结节性淋巴细胞为主型 HL |
| 淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病 | 淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病 | |
| 成熟B细胞肿瘤 | 成熟T细胞肿瘤 | 经典型 HL |
| B细胞性 CLL/SLL | T幼淋巴细胞白血病 | 结节硬化型 HL |
| B细胞幼淋巴细胞白血病 | T大颗粒淋巴细胞白血病 | 富于淋巴细胞 HL |
| 淋巴浆细胞淋巴瘤 | 侵袭性NK细胞淋巴瘤 | 混合细胞 HL |
| 脾边缘区B细胞淋巴瘤（+/－绒毛状淋巴细胞） | 成人T细胞白血病/淋巴瘤（HTLV－1＋） | 淋巴细胞消减 HL |
| | 结外T/NK细胞淋巴瘤，鼻型 | |
| 浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤 | 肠病相关T细胞淋巴瘤 | |
| 结外边缘区 MALT型B细胞淋巴瘤 | 肝脾 γδT 细胞淋巴瘤 | |
| 套细胞淋巴瘤 | 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤 | |
| 滤泡性淋巴瘤 | 蕈样霉菌病，Sezary综合征 | |
| 淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤（+/－单核细胞样B细胞） | 间变性大细胞淋巴瘤 | |
| | 外周T细胞淋巴瘤（非特指性） | |
| 弥漫大B细胞淋巴瘤 | 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤 | |
| Burkitt淋巴瘤/Burkitt样淋巴瘤 | 间变性大细胞淋巴瘤，原发性全身型 | |

HTLV，人类T细胞病毒；MALT，粘膜相关淋巴组织；NK，自然杀伤细胞；WHO，世界卫生组织.

*Adapted from Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol.* 1999;17:3835 - 3849.

既然DLBL和FL是最常见的淋巴瘤，在此主要对两者进行详细讨论。对其他的更加少见淋巴瘤做简单探讨。研究淋巴瘤患者几乎不考虑特异性诊断，首先应确定疾病范围和临床分期（见后）。对于淋巴瘤的诊断有各种专业工具，包括细胞遗传学和流式细胞仪来定义确定细胞表面的标记、免疫组化和分子细胞学技术。对于困难的诊断，这些试验有时候是有帮助的，但是结果往往不是在临床的有效时间段内。同样，微点阵（microarray）技术的发展、基因表达与临床预后相关

的多途径证明是引人注目的，但这些技术是否适用于特定患者的临床应用仍不明确。

3. 病因学　对于多数淋巴瘤，病因仍未明确。在原发性、获得性免疫缺陷疾病和自身免疫性疾病中（干燥综合征、乳糜泻、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等），淋巴瘤发病增加。一些淋巴瘤类型与感染因素有关，例如，胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发生与幽门螺杆菌感染有关。与农药的接触似乎能增加淋巴瘤的风险。但是，1950－1990 年的发病率升高，近期的发病率下降，原因仍不明确。在一些类型的淋巴瘤，染色体易位被认为与发病有关，但大多数 lymphomagenesis（淋巴瘤发病?）的病因仍不明确。只有伯基特淋巴瘤（Burkitt′s lymphoma）中的 c-myc 易位被充分证明与其发病有关，其他特征性的易位可能只是导致发病的分子异常改变之一。

4. 评价与分期　Ann Arbor 分期系统是为霍奇金淋巴瘤制定的，同样适用于 NHL 患者，但适用性不佳。对于所有分期的 NHL 和 HD 均给予广泛的系统性治疗（见后文）。精确的病理性分期（表 104-2）的重要性低于适合局部治疗（如放疗）的病人，例如在低侵袭性淋巴瘤的Ⅳ期病人，与早期的高侵袭性淋巴瘤相比，预后可能没有更大差别，甚至于在只发现一处解剖学改变的淋巴瘤患者，系统性治疗同样是必要的。一名Ⅱ期弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者，虽累及两组淋巴结，但与一腹部有足球大小包块的淋巴瘤患者相比，可能疾病累及范围更小，经过更短时间的化学治疗可能预后更好。由于解剖学分期不能很好地明确 NHL 的预后，其他指标也参与分期确定。国际预后指数（IPI）是用于评价 CHOP[环磷酰胺、羟基柔红霉素（多柔比星）、长春新碱、泼尼松]方案或 CHOP 类似方案治疗弥漫大 B 淋巴瘤预后的。CHOP 方案添加利妥昔单抗从本质上改善了预后，并且明显改变了 IPI 系数，这个变化被纳入一个新修订的 IPI 中（表 104-3）。对于滤泡型淋巴瘤，建立了一个类似的预后指数，在其中血红蛋白水平、累及淋巴结数量取代了原指数中 Ann Arbor 分期Ⅲ或Ⅳ和＞1 结外器官累及（表 104-4）。对淋巴瘤的分期检查见表 104-5。对于组织侵袭

**表 104-2　淋巴瘤分期 Ann Arbor 分类 Cotswords 修改**

| 分期 | 描述 |
|---|---|
| Ⅰ | 病变累及单个淋巴结区或一个结外的器官、部位（如脾、胸腺、韦氏环） |
| Ⅱ | 病变累及横膈一侧 2 个或 2 个以上淋巴结区（纵隔是一个单独部位，脐周淋巴结应是侧向的，如累计两侧，则为Ⅱ期疾病） |
| Ⅲ | 病变累及横膈两侧淋巴结区 |
| Ⅲ1 | 横膈以下仅累及脾、脾门淋巴结、腹腔淋巴结或门脉淋巴结 |
| Ⅲ2 | 横膈以下累及胰腺、髂骨或肠系膜淋巴结，并加上Ⅲ1 期累及部位 |
| Ⅳ | 累及结外器官组织，任何部位超过 1 个结外组织浸润，所有累及肝和骨髓 |
| A | 没有症状 |
| B | 6 个月不明原因体重下降＞10%，不明原因持续或间断发热（＞38℃），盗汗 |
| C | 局限性单独累及淋巴外组织，包括肝和骨髓 |

**表 104-3　针对 R-CHOP 治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤，修改后的国际预后指数（IPI）**

| 5 个临床预后因素 |
|---|
| 1. 年龄≥60 岁 |
| 2. 血清乳酸脱氢酶水平升高 |
| 3. 行为状态≥2（ECOG）或≤70（Karnofsky） |
| 4. Ann Arbor 分期为Ⅲ期或Ⅳ期 |
| 5. 一个以上的淋巴结外器官或组织受累 |

0 个因素，非常低度风险，约占患者的 10%，4 年生存率达 94%

1 到 2 个因素，低度风险，约占患者的 45%，4 年生存率达 79%

3，4 或 5 个因素，高风险，约占患者的 45%，4 年生存率达 55%

表 104-4 滤泡淋巴瘤国际预后评分(FLIPI)

| 5 个临床预后因素 |
| --- |
| 1. 年龄≥60 岁 |
| 2. 血清乳酸脱氢酶水平升高 |
| 3. 行为状态≥2(ECOG)或≤70(Karnofsky) |
| 4. 血红蛋白≤12g/dl |
| 5. 淋巴群受累>4 个 |

0,1 个因素,低度风险,约占患者的 36%,8 年生存率达 83%

2 个因素,中度风险,约占患者的 37%,8 年生存率达 62%

≥3 个因素,高风险,约占患者的 27%,4 年生存率达 51%



性淋巴瘤,例如弥漫大 B 细胞型淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤,特别是弥漫性组织病变、腹部巨块性淋巴结肿大、骨或骨髓累及的患者,应需通过头部计算机层析(CT)和腰椎穿刺进行中枢神经系统的评估。要记住,老年患者更易呈现更加晚期表现。这可能反映了诊断的延迟,证明老年患者往往表现实体性肿瘤。

5. 临床特征及治疗

(1)弥漫大 B 细胞淋巴瘤:DLBL 是美国最为常见的淋巴瘤类型,约占病例总数的 40%~45%。DLBL 通常表现为弥漫性淋巴结肿大或腹部包块,结外累及约 45%。影响预后的因素见表 104-3。中位发病年龄约 64 岁,男女比例约55∶45。约 1/3 患者有 B 症状,约 50%呈现疾病进展期,少部分患者表现为纵隔限制性增大和致密纤维性组织包裹。纵隔 DLBL 多发于年轻患者(中位年龄 37 岁),且女性发病数量是男性的 2 倍。患者的治疗对策不受不同的临床表现影响。

绝大多数 DLBL 的新生发病不与已知疾病相关联。尽管如此,DLBL 可发生于免疫抑制状态下,不论是原发的免疫缺陷还是艾滋病,或者器官移植后导致的医源性免疫抑制。在免疫抑制病人,EB 病毒的感染往往是淋巴瘤发生的病因之一,EB 病毒同样与原发中枢神经系统淋巴瘤和一些霍奇金淋巴瘤有关,尤其是组织学为混合细胞型的霍奇金淋巴瘤。DLBL 往往表现基因 P53 的突变和位于染色体 3q27 的 Bcl-6 基因改变。通过基因表达已经定义了明确亚群,但这些指标往往与病人的处置无关。

DLBL 的治疗为五药联和方案,被称为 CHOP-R 的方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松和利妥昔单抗)。早期病人可进行 4~6 个疗程,而进展期病人需 6~8 个疗程。没有预后不良因素的患者 4 年生存率为 94%,而有 3 个或 3 个以上不良预后因素者的生存率为 55%。如果在达到完全缓解后 2 年内不复发,则患者不易发生复发。尽管完全缓解率达 70%~100%,但少于 1/3 的完全缓解者发生复发。未治病人的生存期仅为 4~6 个月。通过高剂量的治疗或异基因造血干细胞移植,约 40%的复发病人可以治愈。总的来说,2/3 以上的 DLBL 可以治愈。

因为疾病的可治愈性,治疗医生须小心地告知患者对其有用的信息,这是必要的。一般来说,伴随着可预料的剂量相关毒性的 CHOP-R 方案有较好耐受性。增加了药物的输注性方案例如 R-EPOCH(利妥昔单抗、足叶乙甙、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星),对老年患者同样是安全和极度有效的。

新的标准治疗代表了在治疗上的一个真正进展。在一个早期研究中,内布拉斯加淋巴瘤研究组采用 CAP/BOP(环磷酰胺、多柔比星、甲基苄肼、博来霉素、长春新碱和泼尼松)。他们发现,尽管小于 60 岁患者 5 年生存率为 62%,大于 60 岁患者 5 年生存率为 35%,但两组患者的完全缓解率却几乎相同,均为 65%。他们还发现治疗毒性也是相似的,由于显著的不相关死亡导致了生存率的差异。然而,虽然治疗改善,但年龄对预后的贡献率却下降。

表 104-5 对于淋巴瘤分期的建议

| |
|---|
| 病史，特别要注意有无 B 症状，包括 6 个月不明原因体重下降>10%，不明原因持续或间断发热(>38℃)，盗汗 |
| 体格检查，特别注意淋巴结区，肝和脾 |
| 基本血液检查，包括全血计数，白细胞分类和血小板计数，血清生化检查，包括肝功能检查，肌酐，白蛋白，总蛋白和红细胞沉降率 |
| 放射检查，包括胸部 X 线片，PET，重叠的胸部、腹部和盆腔 CT |
| 双侧髂骨的骨髓活检 |
| (选择病例)双脚的淋巴管造影检查 |
| (选择病例)剖腹探查暴露淋巴结区域，肝活检，脾切除，如未进行剖腹探查，可考虑行经皮或腹腔镜引导的肝活检 |

(2)滤泡淋巴瘤(FL)：在美国淋巴瘤中，FL 在发病率居第二位，约占总数的 33%，因此 FL 和 DLBL 总共占淋巴瘤发病率的 75%。FL 多发于淋巴结，原发症状多为无痛性淋巴结肿大。一些患者既往曾有淋巴结反复肿大病史。B 症状发生率低于 25%，超过 40%的患者骨髓受累，并出现全身广泛受累。女性发病率稍高于男性，平均发病年龄为 59 岁。

FL 的特征性基因改变为 t(14;18)，表达为抗细胞凋亡的 bcl-2，但 bcl-2 的表达与淋巴瘤形成的关系尚不明确。FL 的一个重要生物学特征是基因的不稳定性。正常滤泡生发中心 B 细胞表达广泛的体细胞高度突变，增加了抗体能力，导致与抗原结合。在肿瘤性滤泡中心细胞，基因突变过程不是被免疫球蛋白基因所制约的。当其他的基因突变累积，疾病表现出向 DLBL 转变的趋势，同时出现病程的加速和对治疗的耐药性。组织学进展的发生率每年 5%～7%，且不随治疗增加。向 DLBL 转化是绝大多数 FL 患者的死因。中位生存期在过去 20 年由平均 8 年升至平均 13 年，但提升的原因仍不明确。

仅局限于淋巴结的 FL 患者可以通过受累野放疗治愈。早期关于放疗的研究证明，在 90%的早期病例可获得长期的无病生存。不对疾病进行分期而只观察等待，这是缺乏依据的。一些早期局限病例在观察期间出现进展，并导致不能获得可能的早期治愈。

对进展期患者的治疗是有争议的。因为疾病的惰性过程，一个初期的“观察等待”是非常诱人的，特别是老年患者。前瞻性试验证明，观察和早期化疗在总生存期上没有差别，但是必须说明，在完全缓解率和缓解周期上，早期治疗组要高于观察组。如果患者不治疗，直到出现临床指征，到化疗开始的中位时间为 2～3 年。一项研究表明，约 1/5 的病人出现化疗指征的观察时间可以达到 10 年。在英国进行的一项随访 19 年的大型前瞻性试验中，不需要进行治疗的老年患者实际生存率为 40%(共 51 名患者)。如要准备进行观察等待，最基本的是慎重选择患者。如出现 B 症状、外周血细胞减少、肾或肝受累和其他终末器官功能受损，这样的病例则提示更加具有侵袭性，应立即予以治疗。

口服烷化剂(苯丁酸氮芥、环磷酰胺)具有易于服用和相对的低毒性，因此对于老年患者是不错的选择。单独应用治疗有效率为 60%～80%，约一半患者可达到完全缓解。CVP 方案联合化疗(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)也是有效的，CR 率略高，为 60%～70%。氟达拉滨为核苷类似物，对于惰性淋巴瘤治疗疗效突出。单独应用时，全部初治患者可获得 60%～80%的缓解率。

应用干扰素治疗惰性淋巴瘤仍存在争议。一项荟萃分析(meta 分析)证明，对于应用联合化疗并有效的患者，干扰素作为维持治疗是有效的。加用干扰素-α 进行维持治疗，无病生存率提高。但是，一些干扰素应用患者出现疲劳及抑郁症状，影响了生活质量。

在初治病人，单独应用利妥昔单抗可达到 47%～73%的缓解率和 37%的完全缓解。更进一步，与 CHOP 等化疗方案联合应用时显示了极好的疗效，总缓解率为 100%和 87%的完全缓解。与 CVP 化疗方案联合应用时，疗效在各方面好于单独应用 CVP 化疗：总缓解率(81% vs 50%)，完全缓解率(57% vs 10%)，中位缓解时间为(27 个月 vs 7 个月)。

进展期患者(包括结外累及者)应给予新的治疗,可以达到较长的缓解和较长生存期,但仍缺乏治愈率的确切证据。原有各项干预治疗有不同的完全缓解期,包括放疗、单药和联合化疗、单抗、干扰素和各种联合治疗。但是,完全缓解期仍趋于短生存期,中位维持时间约 2 年。更加积极的方案和药物改变了这一局面。联合化疗方案(包括 CHOP 或氟达拉滨)联合利妥昔单抗取得了 90%的完全缓解,或更多的患者获得超过 8 年的中位完全缓解期。因为 FL 患者可带瘤生存很多年,因此治疗导致的总生存期改善难于得到证明。但是,通过加用有效药物(如利妥昔单抗)或使用维持治疗(如利妥昔单抗或干扰素)的多项研究中,已经显示出了疗效改善。但维持治疗的机制是仅仅使疾病保持在亚临床状态还是能够根除疾病,目前仍不明确。此外,积极治疗中可能减少了组织学的进展。

一旦复发出现,疾病往往对再次治疗仍可缓解,但伴随着每次复发,反缓解和维持时间均下降。一些数据支持进行大剂量治疗,或选择患者(尤其是年轻患者)进行自体干细胞移植。针对利妥昔单抗应用复发的惰性淋巴瘤,FDA 已批准了两项放射性核素治疗。对于利妥昔单抗耐药患者,$^{90}$Y(钇)标记的鼠单抗 Ibritumomab 和$^{131}$I(碘)标记的 Tositumomab 获得了 2/3~3/4 的缓解率。对于初治患者,$^{131}$I Tositumomab 单药应用可以达到 90%的总生存率和 75%的完全缓解率,但把这些治疗作为一线治疗仍需要进一步的随机研究。

在各种治疗的选择上,从等待观察到大剂量化疗联合移植,专家应何时推荐何种治疗?仍存在明显的困惑。合理的探讨是,对于所有Ⅰ期和Ⅱ期患者,通过放疗可以达到治愈的目标。进展期的患者应该对疾病与估计寿命进行评估。估计寿命超过 10 年的患者可以采用 R-CHOP 方案进行初始治疗,以期获得长久的缓解。那些估计寿命短的患者可采用观察的方法,或在需要控制症状时口服苯丁酸氮芥单药(或加用泼尼松)进行和缓的治疗。

(3)小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病:小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)是组织相对应的,中位发病年龄为 65 岁。CLL 是美国最常见的白血病(图 104-1,每年新发 15 500 例),而 SLL 仅占淋巴瘤总数的 6%~7%(每年新发 4160 例)。最初,SLL/CLL 几乎没有症状,一些病人是因为外周血涂片中的异常淋巴细胞被偶然诊断的。发热、盗汗和体重减轻等典型的全身症状并不常见,多由其他潜在原因导致,如感染、组织学转变(见后)或继发恶性疾病。在诊断时,疾病常处于进展期。

SLL/CLL 的肿瘤细胞是 CD5 阳性的 B 细胞;而两者的不同可能是在黏附分子是否表达趋于淋巴结基础上的生长。与 CLL 相近似的是,在包括 SLL 的多数淋巴瘤,免疫异常并没有得到组织学的证实。免疫异常时,常见低免疫球蛋白血症并伴有感染的倾向,感染主要包括细菌及常见病毒。如果采用灵敏的检测方法,也许可以发现单克隆免疫球蛋白异常。使用免疫球蛋白基因重排技术进行检测,即使外周血淋巴细胞数量没有升高,也可能发现其中的肿瘤细胞。众所周知但不常见的发病包括溶血性贫血,特别是冷凝集疾病(1.7%)和血小板减少(0.4%)。

比滤泡淋巴瘤更加少见,在经过 5~8 年的惰性期后,有少于 5%的 SLL/CLL 患者可能转化为更具侵袭性的大 B 细胞淋巴瘤(被称为 Richter 转换)。这些转变后的肿瘤进展快,更加耐药,中位生存期少于 6 个月。当出现其他部位的单独或一群淋巴结异常增大时,应警惕转变的发生。当其他淋巴结或骨髓仍表现为 SLL 时,淋巴结活检可证实大 B 细胞淋巴瘤的发生。

SLL/CLL 的治疗往往采用包含氟达拉滨的联合化疗。较为强烈的方案是环磷酰胺、氟达拉滨和利妥昔单抗三药联合,在大多数患者取得非常好的疗效。70%的 CLL 患者可以达到持续数年的完全缓解。未见到 SLL 的大宗病例报道,但其治疗缓解率几乎与 CLL 相一致。虽然主要的症状是巨大淋巴结,但 80%以上的 SLL 有骨髓受累,并是本病主要的致死原因。当出现进展性的贫血或血小板减少时,明确其原因是否为免疫损伤或骨髓被肿瘤细胞侵犯是非常重要的。免疫异常可予以泼尼松治疗,而骨髓异常则需要进行抗肿瘤治疗。

(4)边缘区淋巴瘤:边缘区淋巴瘤(简称 MZL)被认为是惰性淋巴瘤,有多种类型,包括淋

巴结 MZL、脾脏 MZL 和结外 MZL 等。最常见的是结外 MZL，其包含黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)。淋巴结 MZL 表现与 FL 相近。脾 MZL 极为少见，并可通过脾切除得到有效治疗。结外 MZL，尤其是 MALT 类型，开始往往由慢性抗体刺激导致，如去除刺激可导致肿瘤的消退。

MALT 淋巴瘤约占美国淋巴瘤总数的 7.6%，中位发病年龄 60 岁。常见部位为胃，也可见于其他结外部位，包括眼眶、小肠、甲状腺、肺、乳腺、唾液腺、膀胱、肾和中枢神经系统。胃 MALT 与幽门螺旋菌感染有关，甲状腺 MALT 与桥本甲状腺炎有关，而唾液腺的 MALT 往往与干燥综合征相关，眼眶 MALT 与鹦鹉热衣原体感染相联系。胃 MALT 是最常见的边缘区淋巴瘤，本病往往表现为溃疡的症状，可通过上消化道内镜检查发现。通过治疗幽门螺杆菌可达到肿瘤的部分消退，甚至是完全缓解。如果感染根除 1 年后，肿瘤仍未出现任何消退，就需要进行化疗。现已经证实有 2 项胃 MALT 相关基因特征：约半数病例表达 t(11;18)，此项表达产生基因学稳定的 API/MALT1 融合产物；另一种形式为基因的不稳定性，从而出现第 3 号、7 号、12 号及 18 号染色体的三体现象。后一种基因改变的患者有向胃 DLBL 转化的趋势，需进行 R-CHOP 方案的化疗。通过抗生素治疗达到完全缓解的患者(约 50%)往往是处于疾病的早期；而对抗生素完全无反应者，一般需要化疗和放疗。采用 CVP 方案的联合化疗(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)，同时进行或不进行累及野的放疗，都可使绝大多数患者治愈。5 年生存率为 72%。

脾 MZL 约占脾低度恶性 B 细胞肿瘤的 1/4，可能与丙型肝炎病毒感染有关。在病毒感染的情况下，进行脾切除是有效的治疗方法，且此类患者对烷化剂治疗反应差。淋巴结 MZL 和脾 MZL 都可以转化为更加恶性的 DLBL，且预后差。

(5)套细胞淋巴瘤：套细胞淋巴瘤(MCL) 1992 年才第一次被作为独立疾病进行探讨，是一种淋巴系统恶性疾病，存在染色体异位 t(11:14)，细胞表型为 $CD5^+$ 和 cyclin D1 过表达，发病率占全部淋巴瘤的 6%，中位发病年龄为 63 岁，常见于老年人，男女比例为 3∶1。MCL 经常累及淋巴结、脾、骨髓、韦氏环和胃肠道，并与淋巴息肉病有关。虽然可见多种自然病史，其表现为临床高度恶性，5 年生存率仅为 27%。应用强化疗方案如 Hyper C-VAD 并加用利妥昔单抗可提高完全缓解率和缓解间期，但仍没有可靠的证据表明这些治疗可以提高总生存率。硼替佐米(万珂)，一种蛋白酶体抑制药，也显示一定的抗肿瘤活性。

(6)高度恶性淋巴瘤：高度恶性淋巴瘤包括前体 B 细胞淋巴瘤、T 细胞肿瘤和 Burkitt 淋巴瘤。此类疾病可表现为类似白血病的临床表现，或主要表现为外周血之外的组织累及，类似淋巴瘤的临床表现。往往因为其表现的短期前驱症状而发现其快速的自然病史(症状出现到确诊一般少于 2 周)，不治疗的自然病史仅为几周时间。由前体 B 细胞和 T 细胞原发的淋巴瘤一般命名为淋巴母细胞淋巴瘤。因为淋巴母细胞淋巴瘤几乎全部为青年人和年轻成年人发病，在此仅注明而不进行探讨。与其他淋巴瘤不同，淋巴母细胞淋巴瘤多起源于 T 细胞。Burkitt 淋巴瘤的发病平均年龄为 31 岁，但少数伴有艾滋病的老年人可患此病。

在美国，Burkitt 淋巴瘤多表现为腹部包块急速进展、乳酸脱氢酶(LDH)和血尿酸水平升高以及全身症状。肿瘤生长分数(growth fraction)几乎为 100%，因此 Burkitt 淋巴瘤患者经过评估和检查，必须尽快进行联合化疗，并做好肿瘤坏死综合征的预防。尽管 EB 病毒与地方性(非洲)发病有关，但在美国的分散性发病病因中所起作用尚不明确。瘤细胞为成熟 B 细胞，为滤泡中心来源，膜免疫表达(SIg)CD19、CD20 和 CD22，并存在突变的基因表型。肿瘤存在 3 个特征性的染色体异位，为[t(8:14)、t(8:22)和 t(2:8)]，分别由位于 8 号染色体的 c-myc 原癌基因分别与另外三项免疫球蛋白之一进行异位导致，包括位于 14 号染色体的重链，位于 8 号 κ 轻链和 22 号染色体的 γ 轻链，可通过其中之一进行鉴别本病。本病需进行类似白血病的强化治疗，因此老年患者预后不佳。因骨髓多数受累，治疗应预防肿瘤溶解综合征发生(静脉补液、碱化尿液和应用别嘌醇)。需进行几个月的强化化疗，并通过鞘内注射化疗和全脑放疗预防中枢神经系统浸润。

## 二、霍奇金淋巴瘤

在美国，霍奇金淋巴瘤(HL)发病年龄呈双峰

分布。早期发病高峰是 20－30 岁，另一个位于 70－80 岁，两个高峰之间约间隔 55 年。在后一个高峰，男性发病率远远高于女性。在老年患者，霍奇金淋巴瘤表现各不相同。年龄大于 50 岁是一个预后因素，标志着对治疗的耐受能力下降，但不影响治疗结果。2007 年，全美共诊断 8190 名霍奇金淋巴瘤新发病例，这样的发病率多年来一直稳定。因为采取了广泛进行的有效治疗，仅有 1070 人死于此病。

EB 病毒与霍奇金淋巴瘤发病存在一定联系。一些病例已经证实，与 EB 病毒感染相关的单核细胞增多症患者，患霍奇金淋巴瘤的风险增大，但在老年患者未发现类似相关。由于年龄引起的免疫异常可能与本病的老年发病有关，这存在理论上的可能，但仍未得到数据支持。

1. 临床症状　在所有年龄段的霍奇金淋巴瘤患者中，颈部的淋巴结肿大是最常见的症状。但作为老年患者的主诉，全身症状（发热、盗汗和体重减轻）比淋巴结肿大更为多见，腹部疾病也更为常见。斯坦福大学的一项研究证明，在 60 岁以上的老年患者中，不明原因的淋巴结肿大仍是最常见的临床症状，为 65％；全身症状仅占主诉的 29％。几乎所有患者（局限性ⅠA 期除外）都采用联合化疗作为一种治疗方法。根据剖腹探查做出的病理分期已经很少应用，仅限于那些可能影响到治疗方案选择的病人（放疗与化疗）。分期的具体模式见表 104-2。

2. 组织学　霍奇金淋巴瘤的诊断依赖特征性肿瘤细胞的发现，为 RS 细胞，位于多种细胞（淋巴细胞、巨核细胞、嗜酸性粒细胞等）混合性浸润并伴随不同程度的纤维化背景中。浸润引起淋巴结结构破坏。RS 细胞是一种大型双核细胞，至少有两个大的核仁，细胞经常被称为“鹰眼样”外观，特别是在混合细胞型 HL 中。在结节硬化型 HL 中，因为胞质的回缩凝固，细胞被称为“陷窝细胞”，在淋巴细胞为主型 HL 中，因细胞核卷曲盘绕，呈现出爆米花样外观，故称为“爆米花”细胞。尽管多年来对 HL 细胞的起源一直存在争议，但绝大多数人认为疾病起源于生发中心的 B 细胞，带有突变的免疫球蛋白重排，但不表达。

在 WHO 分类中，将 HL 分为两大类（表 104-1）：占总数 95％的经典型 HL 和占 5％的结节性淋巴细胞为主型 HL。经典型 HL 有四种组织学亚型：淋巴细胞为主型、结节硬化型、混合细胞型和淋巴细胞消减型。在美国，结节硬化型最为常见，占 65％～75％；混合细胞型次之，约占 20％；淋巴细胞为主型最为少见，而淋巴细胞消减型同样罕见，且往往与 DLBL 相混淆。混合细胞型在南美洲和 HIV 感染者多见。另外，混合细胞型的发病率随着年龄的增长而升高（表 104-6）。

芬森研究所（丹麦国立肿瘤学中心）曾进行一项关于霍奇金淋巴瘤组织学分类与年龄关系的研究，涉及 506 名随意选定的患者。在年轻组，结节硬化型是最常见的组织学类型，在 60 岁以上患者中同样最多见，只是范围稍小；混合细胞型在年轻人中少见，与老年组中的结节硬化型发病率几乎相同；而淋巴细胞为主型和淋巴细胞消减型在老年患者极其少见。

3. 分期　在 HL 的治疗中，解剖学分期是一个重要因素。疾病首发于淋巴结（特别是颈部淋巴结），然后逐步向邻近淋巴结扩散。

表 104-6　年龄对霍奇金淋巴瘤组织学的影响

| | 施佩希特和尼森 | | 彼得森等人 | | 韦德尔等人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 组织学 | <40 岁(％) | >60 岁(％) | <40 岁(％) | >60 岁(％) | <50 岁(％) | >50 岁(％) |
| 淋巴细胞为主型 | 12 | 12 | 7 | 11 | 12 | 17 |
| 结节硬化型 | 61 | 44 | 30 | 7 | 49 | 21 |
| 混合细胞型 | 25 | 37 | 42 | 52 | 29 | 56 |
| 淋巴细胞消减型 | <1 | 2 | 14 | 20 | 7 | 13 |
| 未分类 | 2 | 4 | 7 | 11 | 4 | 4 |

腹部 HL 首发部位一般为脾和肝,发生率极低,脾累及情况下才可能受累。关于分期的检查见表 104-5。一份详尽的病史和彻底的体格检查是必不可少的,临床分期还需要进行多部位(胸部,腹部和盆腔)CT 检查,还有正离子发射断层扫描(PET)检查。淋巴管 X 线片检查可提供独特的信息,可明确主动脉旁淋巴结受累情况,通过清楚的腹部 X 线片,医师每月均能够了解治疗后受累淋巴结缩小情况,但专家认为此项检查正在消失,现今几乎不再进行。双侧的骨髓活检可表明部分患者骨髓的受累情况(约 10%),尽管这些患者在分期时完全没有结外受累的可疑表现。在老年患者,骨髓细胞结构和充分造血的证据对治疗的计划有特殊的价值。

总的来说,对所有分期的 HL 治疗都涉及联合化疗,加用或不用放疗,因此,绝大多数患者不需为分期进行剖腹探查。对那些临床分期为早期、伴有其他疾病、联合化疗可能导致危险的患者,可考虑进行剖腹探查以明确分期。这涉及仔细的腹部探查,并常规进行活检,包括主动脉旁、腹腔、脾门、肠系膜、门静脉和髂骨等淋巴结、肝的楔形或核芯穿刺活检以及脾切除。剖腹探查可使 35%的进展期患者得以证实。然而,在一部分患者(10%～15%),影像学检查不能确定该部位是否为霍奇金淋巴瘤时,剖腹探查可得到结果。CT 检查发现的脾大患者中,仅有 2/3 当时受累。如果剖腹探查得到阴性结果,则一些人会考虑单独应用放疗而不是进行系统性治疗。在患者进行脾切除前至少 2 周,应给予肺炎链球菌疫苗。

分期性剖腹探查是个大外科手术,老年患者恐怕不能耐受。获得的益处是更加准确的评估和更加精确的治疗,但必须与可能的手术风险相权衡。正在研究替代的分期方法包括新的可视化技术等,但对于适合单独应用放疗的患者,分期性剖腹探查仍是标准的评估方法。

4. *治疗* 通过一些临床试验,已经很好地确定了 HL 的治疗方案(表 104-7)。是单独依靠化疗还是加用放疗是主要争论的问题。几乎全部患者都接受了化疗。应用放疗所导致的并发症发生率很高,可为迟发和致命的,这是争议的根源。长期随访研究证实,接受斗篷野方式放疗的患者,发生致命性心肌梗死的机会增加 3 倍。另外,卒中的风险也增加了。此外,患者接受放疗后,经过 5～7 年开始发生第二肿瘤,到治疗后的 25 年,25%～30%患者发生第二肿瘤。这些肿瘤大多位于或邻近照射野,包括肺癌、乳腺癌、头颈部肿瘤、黑色素瘤和肉瘤。第二肿瘤发生,心脏疾病和卒中等一系列风险增加,在接受化疗治疗的患者中没有得到证实。

对于老年患者,干预治疗的选择要立足于 HL 治愈后的生存预期。如果一个治愈的患者预期生存期超过 20 年,应最好避免应用放疗。另一方面,伴有其他疾病的老年患者,如预期愈后生存期小于 10 年,则可以考虑仅进行放疗,以避免联合化疗的急、慢性毒性反应。骨髓抑制是积极的化疗方案的主要急性并发症。ABVD 方案(盐酸多柔比星、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪)是应用最广泛的方案,每隔 2 周进行静脉输注治疗,持续 24 周。在业已存在心脏衰竭的患者,可能因盐酸多柔比星损伤心脏功能,应替代使用心脏可耐受的蒽环类药物(米托蒽醌、脂质体多柔比星等),以烷化剂为基础的方案更为可取。博来霉素可引起肺纤维化,因此不应用于已有弥散功能障碍的患者。

对于 ABVD 方案有禁忌的患者,MOPP 方案(氮芥、长春新碱、甲基苄肼和泼尼松)和 ChlVPP 方案(苯丁酸氮芥、长春新碱、甲基苄肼和泼尼松)都能有效地替代。两者存在剂量相关的急性骨髓毒性,而主要的远期毒性为不育,在老年患者很少顾及。当与放疗联合应用时,以烷化剂为基础的方案可导致约 3%的患者发生急性白血病,且老年患者可能更加易发此种晚期并发症。

发病风险的窗口期为治疗后的 3～10 年,之后风险急速下降。如果不给予放疗,则发生白血病的概率减少约 90%。其他的化疗方案还包括 Stanford V 和 BEACOPP 方案。Stanford V 方案是给每位患者应用短程化疗联合放疗。曾希望应用低剂量的放疗可减少迟发致命并发症的发生,但仍未得到实际数据的验证。BEACOPP 方案比 ABVD 或 MOPP 应用的药物剂量更大,种类也更多,老年患者很难耐受,因此并不优于 6 个疗程的 ABVD 方案。MOPP 和 ABVD 联合方案的研究发现,与 ABVD 单独应用相比没有提高。

表 104-7　霍奇金淋巴瘤的推荐治疗

| 分　期 | 治　疗 |
|---|---|
| Ⅰ,Ⅱ期(有或无 B 症状,剖腹探查阴性) | 局部放疗或联合化疗 |
| 临床分期Ⅰ,Ⅱ期 | 联合化疗 |
| Ⅰ,Ⅱ期(无或有 B 症状,,伴随纵隔包块>胸壁直径的 1/3 | 受累部位放疗后予以联合化疗 |
| Ⅱ$A_1$ 期(腹部微小病变) | 联合化疗 |
| Ⅲ$A_2$ 期(腹部广泛病变) | 单独联合化疗或对 PET 持续阳性部位放疗 |
| ⅢB 期 | 联合化疗 |
| Ⅳ期(无或有 B 症状) | 联合化疗 |



由于存在争议,目前没有一致的治疗方案。因而,对每一位患者进行评估并制定个体化治疗方案才是合理的。对于大多数患者,临床分期后予以 6 疗程 ABVD 方案化疗,对任何分期都将是有效的。对于存在心脏和肺部疾病者,可替代应用 MOPP 或 ChlVPP 方案,疗效几乎相同。对于局限性疾病患者(Ⅰ期或Ⅱ期)尝试化疗,但因为毒性不能耐受 50%以上剂量或导致治疗延迟者,予以放疗是合理的。累及区域的放疗是可以根除的。

放疗适合其他两类病人。那些对化疗反应良好,经过 4~6 个疗程化疗后仍有 PET 阳性残留病灶者应予以放疗,通过放疗可使一些病人转为持久的完全缓解。这些残存的阳性病灶经常位于纵隔。另外,那些发病时有巨大纵隔包块的患者,也可从化疗后进行的累及区域放疗中受益。

放疗和化疗的毒性均随年龄的增长而增加。HL 放疗的典型并发症包括急性和短暂的食欲减退,偶尔出现恶心、呕吐、腹泻、口干、一过性咽炎、喉炎及食管炎,疲劳和血细胞减少。长期的并发症包括:甲状腺功能减退(常见)、肺炎、缩窄性心包炎、少见的心内膜和心肌纤维化、皮肤色素沉着和分解以及第二肿瘤。接受斗篷式放疗患者的长期随访,应该包括定期甲状腺功能的评估。

在老年患者,化疗的并发症也随之增强,且难于耐受常规的化学药物,例如常用于霍奇金淋巴瘤化疗的长春新碱和多柔比星。老年患者对这些药物的肝脏代谢减慢了。

尽管存在毒性增加的风险,老年霍奇金淋巴瘤患者仍可以得到安全和根治性的治疗。对于那些无法进行根治性治疗和完全缓解复发的患者,也可以进行局部放疗和单药、多药的化疗,达到显著的姑息效果和延长生存期的目的。

5. *治疗缓解和生存率*　一些已经发表的研究证实,老年霍奇金淋巴瘤患者生存率低,但因为没有系统地应用最新的分期和治疗,这些数据很难被采信,因此目前可以理解年龄偏倚可能影响肿瘤治疗的结果。

ECOG 近期发表的研究发现,1968 年至 1981 年间,随着治疗患者的年龄增长,无复发生存率逐渐下降,17 岁以下病人的 5 年无复发生存率是 81%,17－49 岁者为 70%,50－59 岁为 63%,而 60 岁和 60 岁以上者仅为 38%。多因素分析已经表明,年龄是决定无复发生存率的最重要因素。在临床研究中,老年霍奇金淋巴瘤患者至今仍没有被重视,似乎在预后上的改善即将到来。

6. *多发性骨髓瘤和相关浆细胞异常*　典型的恶性浆细胞存在于骨髓之中,生长方式为孤立性包块[孤立性骨浆细胞瘤(SMB)]或细胞以巢状遍布整个骨髓[多发性骨髓瘤(MM)]。有时浆细胞肿瘤可发生于髓外,特别是位于消化呼吸道内[髓外浆细胞瘤(EMB)]。无论是 SMB 还是 EMB 均相对少见,多发性骨髓瘤约占淋巴系统恶性疾病的 17.8%(图 104-1),2007 年全美新发病 19 900 例。多发性骨髓瘤的特征性改变是骨质破坏,同时有循环单克隆蛋白升高,并导致血液黏滞度增加,伴随有器官的浸润和破坏。

7. *流行病学*　在美国,多发性骨髓瘤的年发病率约为 4/100 000,占全部恶性疾病的 1%。虽然发病年龄范围广,仍被认为是一种老年成年人疾病,中位发病年龄为 68 岁,30 岁以下病例罕见。男性发病率稍高于女性,而非洲裔美国人的发病率几乎是其他种族的 2 倍。

8. 病因学 骨髓瘤发病原因不明,放射性和接触致癌物可能与之有关。日本原子弹幸存者的发病率升高了5倍。也注意到了一系列的染色体改变,包括13q14缺失、17p13缺失和11q的异常。最常见的异位是t(11;14),一些肿瘤表现为重链基因改变和重组,这些表现使细胞的生产由IgM而改为其他的同型重链。细胞因子[特别是白介素-6(IL-6)]的调节异常也是多发性骨髓瘤的一个重要特征。通过Ras、Raf、MEK和丝裂原活化蛋白激酶,IL-6触发增殖。同时,通过上调细胞的抗凋亡来延长细胞的生存期。血清的IL-6为高水平,与肿瘤包块大小、骨质破坏程度和生存期相关联。此外,在淋巴瘤模型小鼠,那些基因工程导致的IL-6缺乏者(IL-6"敲除")浆细胞肿瘤不会发生。骨髓瘤细胞、骨髓基质细胞和细胞外环境之间的相互作用对骨髓瘤细胞的生长和存活至关重要。除IL-6以外,类胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子(VEGF)和趋化因子、基质细胞衍生物1-α也起到一定的作用。骨髓瘤特有重链的发生频率大致相当于血清中不同异常蛋白的频率(表104-8)。

表104-8 浆细胞异常

| 疾病 | | 发病率(%) | 预后(月) |
|---|---|---|---|
| 多发性骨髓瘤 | IgG | 52 | 29～35 |
| | IgA | 21 | 19～22 |
| | IgD | 2 | 9 |
| | IgE | <0.01% | - |
| | 轻链 | 11 | 10～28 |
| | 不分泌型 | | |
| 巨球蛋白血症 | IgM | 12 | 50 |

9. 疾病的临床表现和发病机制 骨髓瘤的一些临床表现是由异常蛋白和其他肿瘤产物引起的。

(1)骨痛:骨痛是骨髓瘤患者最常见的症状(约70%)。疼痛经常累及背部和肋骨,运动时加重。X线表现为局限性的"穿凿样"骨质破坏或弥散性的骨质疏松,多位于造血活跃组织。这些散在的骨质破坏特征性的表现是:在再吸收的骨表面为大量破骨细胞而没有成骨细胞。骨X射线检查因为只能检测新骨的形成,因而对骨髓瘤的诊断用处不大。肿瘤产生的众多破骨细胞激活因子(OAF),包括IL-1、淋巴毒素、IL-6、血管内皮生长因子(VEGF)、NF-κB配体受体的活化剂和其他因子,这些因子激活了破骨细胞。

在当局部的骨质破坏扩张而引发软组织包块形成和椎体的塌陷时,可引起脊髓压迫症状。破骨细胞活跃导致的骨脱盐作用和疼痛引起的活动度下降,可导致高钙血症的发生。虽然高钙血症的临床特征(昏睡、意识障碍、恶心和口干)均为非特异性的,但这些症状的出现应警示医师去研究其发生的可能。高钙血症进展可导致心律失常、肾衰竭和重度中枢神经系统抑制。

(2)感染:骨髓瘤患者的另一重要临床问题是易发生细菌感染。最常见的感染部位是肺和肾,最常见的致病细菌为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌和泌尿道的革兰阳性菌。约25%的患者可有反复发生的感染,且>75%的患者在疾病过程中可发生严重的感染。一些因素导致易发生感染。如果忽略异常蛋白,骨髓瘤患者最常见的是低免疫球蛋白血症,是由生产的下降和正常抗体分解代谢的增加共同引起的。另外,肿瘤的产物导致粒细胞溶菌酶水平和偏移受损,受体功能也同样异常。此外,一些治疗相关的静脉输注同样增加感染的风险。

(3)肾衰竭:有约1/4的骨髓瘤患者发生肾衰竭,并有超过半数患者可有肾病变。肾衰竭有多个病因(表104-9),最常见的是高钙血症。此外,肾小管的淀粉样蛋白沉积、高尿酸血症、反复感染、非甾体类抗炎药物的应用、X线造影剂、双膦酸盐的应用以及可能的骨髓瘤细胞肾浸润都可以导致肾衰竭的发生。肾小管功能异常最常见的病因是轻链损害肾小管,损害经常表现为2型近端肾小管酸中毒,从而引起葡萄糖和氨基酸的丢失,并伴有尿液浓缩和酸化功能异常。单克隆λ轻链比κ轻链更易导致肾小管损伤。

(4)贫血和出血:80%的患者有贫血,一般与肿瘤细胞产物导致的造血异常有关,但在疾病晚期,可由于骨髓内正常造血细胞的堵塞引起。贫血一般属正细胞正色素性贫血。高度浓缩的血清蛋白与红细胞膜相互作用,导致红细胞出现硬币堆积样改变,被称为缗钱样结构。轻度的溶血可能存在,其他贫血原因(如维生素$B_{12}$缺乏)也可同时存在。蛋白包裹血小板导致聚集减少及发生

紫癜。高蛋白水平也通过抑制纤维蛋白的聚合而干扰凝血因子，从而导致出血。

表 104-9　骨髓瘤肾衰竭原因

| |
|---|
| 轻链沉积于肾小管（骨髓瘤肾） |
| 高黏滞血症 |
| 高钙血症 |
| 高尿酸血症 |
| 感染 |
| 脱水（特别在肾盂造影摄片后） |
| 相关淀粉样变性 |

（5）高黏滞血症：由于异常蛋白的物理特性，高黏滞血症可在不同的水平发生。正常血清的黏滞度是水的1.8倍，而当血清的黏滞度达到水的5～6倍时，即会出现高黏滞血症的症状：脑血流速度下降，发生头痛、恶心、视觉障碍和精神异常。发生高黏滞血症的异常蛋白水平一般为：IgM为4g/dl，IgG3为5g/dl，IgA为7g/dl。由于肾血流下降而导致的肾衰竭是很常见的。血液总量的增加可能导致充血性心力衰竭的发生。

（6）神经系统症状：少数患者可能出现神经系统症状和体征。高钙血症可引起昏睡、疲劳、抑郁和意识模糊。高黏滞血症损害中枢神经系统可引起视觉异常。骨质破坏可导致脊髓压迫症状。周围神经的淀粉样变性、神经组成中出现带有非特异抗原的异常蛋白均可引起感觉运动系统的单发和多发神经异常。

10．诊断和分期　经典的骨髓瘤三联征是骨髓浆细胞增多≥10%、骨质破坏、血清和（或）尿异常蛋白。骨髓浆细胞为单克隆增多，并表达CD138。

一些疾病可引起单克隆免疫球蛋白增多，包括其他淋巴系统恶性疾病、其他实体肿瘤（乳腺癌，结肠癌等）、肝硬化、结节病、寄生虫病、戈谢病以及一系列原发性免疫功能异常的疾病（类风湿关节炎、重症肌无力和冷凝集素病）。尽管如此，导致单克隆免疫球蛋白增多的最常见疾病为骨髓瘤和意义未明的免疫球蛋白增多症。骨髓瘤患者多出现特征性改变：异常蛋白＞3g/dl和终末器官的损伤，如骨质破坏、高钙血症、肾功能异常、反复细菌感染和贫血。

（1）意义未明的免疫球蛋白增多症（MGUS）：MGUS是指血清中单克隆免疫球蛋白增多，一般＜3g/dl，在50岁以上人群中发生率约1%，而75岁以上人群则发生概率可升至10%。本病说明了存在调节异常出现的B细胞克隆，但并不认为是骨髓瘤的前驱表现。MGUS患者极少出现骨髓中浆细胞＞10%，没有骨质破坏，血钙正常。虽然本身不是恶性疾病，但与同龄健康人对照组相比，MUGS患者的预期寿命减少2年。经过最长30年，约15%的MGUS患者可转变为骨髓瘤，且一般是MGUS诊断为高免疫球蛋白水平者。特征性的MGUS和骨髓瘤可通过骨髓检查、骨X线片、肾脏功能检查和血清$\beta_2$微球蛋白水平来鉴别（表104-10）。早期的骨髓瘤可出现特征性症状，随着疾病进展出现骨髓瘤相关的脏器和组织异常；而MGUS蛋白水平稳定，没有骨骼疾病，骨髓没有或可能出现轻至中度的浆细胞增多，但没有浆细胞的异常增生。二者必须进行鉴别，因为MGUS比骨髓瘤更为多见，且不需要治疗。

表 104-10　骨髓瘤与单克隆免疫球蛋白增多的区别

| | 骨髓瘤 | MGUS |
|---|---|---|
| 病理学 | 肿瘤性浆细胞异常（恶性） | 免疫球蛋白异常 |
| 骨髓 | 一般浆细胞＞10% | 一般＜10%，或正常 |
| 骨骼 | 大多有骨质受累或弥漫性骨质疏松（即使是早期） | 没有骨骼疾病 |
| 症状 | 骨痛、疲劳、体重减轻，相关性肾脏衰竭 | 基本没有症状 |
| 血清水平 | 逐渐升高 | 稳定水平<br>IgG＜3g/dl，IgA ＜ 2g/dl<br>尿本周蛋白＜1g/24h |

（2）冒烟型骨髓瘤：是指一少部分患者，虽符合骨髓瘤诊断但疾病进程非常缓慢。与 MGUS 不同的是骨髓中浆细胞≥10%且外周血异常蛋白为 3g/dl 以上；但与 MGUS 相似的是没有常见的骨髓瘤相关组织和器官异常（高钙血症、骨质破坏、肾功能异常、感染）。向骨髓瘤转变的概率高于 MGUS，15 年的风险为 73%。尽管如此，早期治疗能否使患者受益仍不明确。多数人认为，在出现疾病进展导致的器官损伤之前仅进行观察，而不进行治疗。

（3）骨髓瘤分期：目前有一系列的分期方案存在，但应用最广泛的是国际分期系统。该方案主要根据血清白蛋白水平和 β2 微球蛋白水平进行分期。如果 β2＜3.5μg/ml 并有白蛋白≥3.5g/dl，患者为Ⅰ期，约占总数的 28%，中位生存期约为 5 年。Ⅱ期患者 β2＜3.5μg/ml 并有白蛋白≤3.5g/dl，或者是 β2 为 3.5～5.5μg/ml，39%的患者属于Ⅱ期，其中位生存期约 4 年。Ⅲ期患者 β2＞5.5μg/ml，约占总数的 33%，中位生存期约 29 个月。

11. *治疗* 骨髓瘤患者的有效治疗包括化疗、放疗和一些支持治疗。新诊断骨髓瘤患者常应用 3 种方案：间断口服美法仑（苯丁酸氮芥）和泼尼松，缓解率 50%～60%；美法仑加泼尼松，同时每天加用沙利度胺（反应停）的缓解率可提高至 70%～75%；沙利度胺加地塞米松的缓解率为 65%。年轻患者经常进行连续的自体骨髓移植，争取获得长期的无病生存。来那度胺是一种沙利度胺类似药物，具有以下优点：相关神经毒性明显减少；抑制炎性细胞因子产生的作用更强；镇静药应用减少。因此其已经成为一线治疗药物。来那度胺与地塞米松联合，已报道的缓解率达 70%～90%，且有超过 1 年的无进展生存期。奇怪的是，两者联合可导致深静脉血栓发生率升高，而来那度胺单独使用不会出现。硼替唑米是蛋白体酶抑制药，能够抑制蛋白体的蛋白水解活性。无论是单独使用，还是与地塞米松联合，硼替唑米均显示出极好的缓解率，特别是在急救时尤其有效。Ⅱ期研究发现，对于老年患者来那度胺和硼替唑米均有很好的耐受性。目前的治疗倾向于联合使用来那度胺和地塞米松进行初始治疗，在复发时采用硼替唑米治疗。

局部放疗被用于缓解疼痛和减少骨折发生。保持活动性和水化的方案设计也是重要的。通过镇痛药、整形手术和整形支持治疗可保持活化，而充足的活化和液体摄入可避免一些症状的出现，如高钙血症、脱水和肾衰竭。已经证实：双膦酸盐（如帕米磷酸或唑来磷酸）在预防和治疗骨髓瘤相关的高钙血症方面是有效的。美国临床肿瘤协会推荐的使用方法是对于有骨质破坏但没有明显肾衰竭的骨髓瘤患每月一次进行静脉输注治疗。

12. 其他老年人中可见的浆细胞异常

（1）原发性巨球蛋白血症：本病的发病原因是可产生 IgM 的被称为淋巴细胞样浆细胞的肿瘤性克隆增生。骨质破坏不是本病的特征。一些回顾性研究发现其特征为巨球蛋白血症、类似 SLL 的骨髓浸润（淋巴细胞和淋巴细胞样浆细胞）、淋巴结肿大和脾大。外周的单克隆 IgM（巨球蛋白血症）的出现似乎可以解释本病的主要病理生理学改变。巨球蛋白包裹血小板并影响其凝聚，浆细胞的大量扩张引起的假性贫血可导致充血性心力衰竭，高黏滞综合征临床常见。治疗上应针对异常细胞的克隆性增生和外周循环中的异常蛋白同时进行。已经证明可以有效延长生存期的药物包括烷化剂（如苯丁酸氮芥和环磷酰胺）和嘌呤类似物（如氟达拉滨）等。利妥昔单抗的应用也取得一定的成果，可能对伴有多发性神经病的巨球蛋白血症患者有特殊疗效。由于 80%的 IgM 在血管中并导致出现高黏滞综合征临床症状，血浆置换可清楚身体中的异常 IgM 蛋白，因此血浆置换应用于患者的急性处理。

（2）重链病：本病是由浆细胞增生引起的少见恶性疾病，特征为仅有异常的重链增生，而不伴随轻链的改变。类似巨球蛋白血症，重链病的异常更像淋巴瘤而不是骨髓瘤。临床常见淋巴结肿大和肝脾大，没有骨疾病。目前已见到 γ-重链病、α-重链病和 μ-重链病。α-重链病多与累及胃肠道的淋巴瘤相关联，并伴有吸收障碍。μ-重链病多见于长期的慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。γ-重链病可表现为类似霍奇金淋巴瘤组织学改变的淋巴瘤。

（3）淀粉样变性：淀粉样变性是一组疾病，特

征为组织中出现不溶性蛋白沉积，并最终引起受累器官的功能损害。沉积的蛋白有多种，其中两种最为常见。第一类沉积蛋白是免疫球蛋白的轻链，而第二类则为非免疫球蛋白（亦称蛋白 A）。在两种类型中，蛋白样的非共价键形态的聚合物均为纤维状，可以通过电子显微镜识别。不同的沉积蛋白类型决定了组织中的不同分布形式。当出现浆细胞增多导致的淀粉样变性（I 型）时，淀粉样蛋白多沉积于肌肉（包括心脏和舌）、胃肠道和皮肤。当出现蛋白 A 沉积时（如慢性感染、家族性地中海高热），淀粉样蛋白沉积常见于肾、脾脏、肝和肾上腺，但混合性状态常见，因此不宜应用淀粉样蛋白累及部位来分类。

## 三、老年科医师需掌握的要点

不应该认为，老年恶性淋巴系统疾病患者是无法治愈的。有时患者是可以被治愈的，同时生存期延长和生活质量提高。不能仅仅从年龄学的角度考虑，就认为老年患者会经历更多的相关毒性作用。近乎全部的患者都可能进行剂量调整，从而减少不良反应并获得有效治疗。对可以治疗的患者，“为避免伤害”而不进行治疗，这样的时代过去了。每一个患有淋巴系统恶性疾病的老年患者都应予以个体化治疗，直到认为治疗比疾病本身对患者的损害更大为止。表 104-11 总结了关于 NHL、HD 和 MM 的要点。

表 104-11 临床老年病专家的总结

| |
|---|
| 一般来说，老年患者往往表现为进展期疾病 |
| 已经发表的有关标准化治疗的临床试验均是基于少数非对称性老年患者群 |
| 对于化疗，老年患者往往不会更加耐药。尽管如此，终末器官的毒性可能会更强，特别是心脏、肺脏和骨髓 |
| 不要因为害怕不良反应而放弃治疗，使可以被治愈的肿瘤患者死亡。一些老年患者的不良反应往往小于预期 |
| 非霍奇金淋巴瘤 |
| 随着年龄增长，在老年人群中发病率增加 |
| 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤（最为常见）必须予以积极治疗，否则生存期极短 |
| 霍奇金淋巴瘤 |
| 老年患者多为相对恶性的组织类型（如混合细胞型、淋巴细胞消减型） |
| 可能由于多种基础疾病，化疗对老年患者的治愈率低 |
| 多发性骨髓瘤 |
| 鉴别诊断骨髓瘤和免疫球蛋白异常是重要的 |
| 对于所有出现持续性骨痛的老年患者，应当考虑到骨髓瘤的诊断。从首次就诊到明确诊断的平均间隔是 6 个月或更长 |

## 参考文献


[1] Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: and East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol. 2007; 25: 1986-1992.

[2] Jemal A, Sigel R, Wood E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 43-66.

[3] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23: 4079-4088.

[4] Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line

treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105:1417-1423.

[5] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2007:109:1857-1861.

[6] Vijay A, GertzMA. Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2007;109:5096-5103.

# 第105章 血栓形成

原著 Martin O'Donnell, Jeffrey S. Ginsberg, Clive Kearon
译者 褚松筠
审校 丁文惠



静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),每年1000人中即有1人发病。静脉和动脉血栓栓塞性事件导致的发病率和病死率随年龄增长而增加。在老年患者中,VTE的危险性增加反映了危险因素(无论是暂时性还是永久性的危险因素)普遍性增加,随着年龄的增长,凝血系统发生了促血栓形成的变化,并且高龄是促进血栓形成的独立因素。

VTE的诊断在老年患者中更具挑战性,这是由于临床表现较年轻患者更不典型,并且有些检查的诊断特性也被增龄所影响。但是在老年患者中诊断VTE总的原则与年轻患者大体相同。

虽然抗凝治疗对老年患者预防VTE的相对危险性降低程度与年轻患者相当,但老年患者发生大出血特别是颅内出血的危险性增加。因此决定VTE抗凝治疗的最适疗程也受患者年龄影响。

在该章节中,我们回顾了VTE在老年患者中的流行病学、病理生理、自然史、诊断以及治疗。

## 一、流行病学

1. *VTE的发病率* VTE的发病率随着年龄增加而呈指数增加(即年龄每增加10岁,发病率增加大约2倍),从40岁时每年发病率0.03%到60岁时每年发病率0.09%,而到了80岁时每年发病率高达0.26%。

2. *危险因素* 大多数VTE患者具有一个或多个静脉血栓形成的临床危险因素。住院的老年患者最常见的危险因素是近期外科手术、以前发生过VTE、创伤、制动以及严重的疾病状态,包括恶性疾病、慢性心力衰竭、卒中、慢性肺部疾病、急性感染以及炎症性肠病。在老年患者中一项尤为重要的主要危险因素是骨科大手术,无论是择期的还是在髋部骨折之后的手术均是如此,而致命的PE是院内死亡的主要原因。门诊患者的常见危险因素包括近3个月内曾经入院、恶性疾病、以前发生过VTE、癌症化疗、雌激素治疗、存在抗磷脂抗体以及家族性易栓症。阵发性夜间血红蛋白尿、肾病综合征以及真性红细胞增多症则是不太常见的危险因素。近来对老年患者的一项研究已经报道了体弱也是VTE的一项危险因素。

年龄因素与其他危险因素结合时被认为至少是对VTE的危险有附加影响,而且老年患者有多种危险因素共存的发生率也更高。因此,在高危情况下,如外科手术后,VTE发生的危险在老年人较年轻人更高。

血栓形成的风险在之前有过VTE的患者较普通人群增高大约50倍,并且复发的血栓形成占急性VTE发作患者大约1/4。当抗凝治疗停止3个月或以上时,对之前的VTE是由暂时性因素诱发的患者,其后第一年复发VTE的危险为2%,而之前的VTE是无明确诱因或有持续存在的危险因素促发的患者,复发VTE的危险为10%。有些证据表明,高龄可能与抗凝治疗停止后VTE复发的危险性增高有关,但这并不肯定,而且很难定量测定。

## 二、病理生理学

静脉淤滞和血管壁的损伤触发了血栓形成。

静脉淤滞可由于制动、静脉阻塞或扩张、静脉压力增高以及血液黏滞度增加所致。观察到截瘫的患者两下肢发生血栓的频率相等，而在卒中患者中瘫痪的肢体较非瘫痪的肢体血栓发生率明显增高这一现象，表明血液瘀滞在静脉血栓形成中起关键性作用。静脉血栓形成通常起始于血管损伤部位、或腓部的大静脉窦处或腓部深静脉的瓣膜窦囊处，主要组成成分是纤维蛋白和红细胞。当血液凝固机制超过自身的抗凝和纤溶系统的作用时即发生血栓形成。凝血过程通常由血液暴露于组织因子而启动，这些组织因子位于能够被吸附到组织损伤或血管创伤处的激活的单核细胞表面。激活凝血机制的临床危险因素包括大的外科手术、创伤、烧伤、恶性疾病、心肌梗死、癌症化疗以及由静脉瘀滞造成的局部低氧状态。

组织损伤也导致纤溶作用受损，这是通过对损伤发生反应性的炎性细胞因子的释放而发生的。这些细胞因子诱导内皮细胞合成纤溶酶原激活物的抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)，并且通过下调内皮结合的抗凝物——血栓调节蛋白——而减弱了血管内皮的保护作用。

由于血管扩张造成的血液瘀滞发生于老年患者、有静脉曲张的患者以及妊娠或使用雌激素补充剂的女性患者。在盆腔肿瘤的患者中，静脉阻塞促进静脉血栓形成的风险。增加的血液黏度也可造成血液瘀滞，从而解释了患有真性红细胞增多症、高γ球蛋白血症或慢性炎性疾病的患者更易有血栓形成的危险。直接的静脉损伤可在进行髋、膝关节手术，或是曲张静脉剥脱以及下肢严重烧伤或创伤的患者中导致静脉血栓形成。

血液凝固过程被循环中的或内皮细胞结合的血栓抑制物所调节。最重要的循环凝血抑制物是抗凝血酶、蛋白C以及蛋白S。这三种蛋白的遗传性缺陷可见于大约20%的有VTE家族史、首次发生VTE早于41岁的患者。有些类型的先天性异常纤维蛋白原血症也可造成患者易患血栓；同样，纤溶酶原的先天缺陷也可致血栓形成。但是这些情况在老年、首次发生VTE的患者中则是罕见原因。一种称为活化蛋白C抵抗或因子V Leiden的遗传性缺陷，是最常见的遗传性易栓症的原因，发生于大约5%的没有VTE家族史的白种人患者，在首次发生VTE的患者中占到20%。一项病历对照研究报道了因子V Leiden在70岁以上的患者中不是VTE的危险因素，但在年轻患者中和与此相关的危险性增加3倍有关。其次常见的易栓症缺陷是凝血酶原基因3′非翻译区的一种突变(G20210A)，可导致凝血酶原水平增高约25%。这种突变见于约2%的没有VTE家族史的白种人患者，在首次发生VTE的患者中占到约5%。凝血因子VIII和XI水平的增高也使患者易患血栓。随机试验已经显示，对于绝经后激素替代治疗的患者，雌激素的用量增加了首次或复发血栓栓塞的风险大约3倍，且最高的风险发生于起始治疗的6个月内。

## 三、自然史

多数静脉血栓形成不产生症状，并且局限于小腿的肌间和深静脉内。许多腓肠肌静脉血栓发生自发溶解，但有些可延伸至腘静脉和更近端的静脉。近端静脉的血栓完全溶解的情况不太常见。多数有症状的肺栓塞和几乎所有的致命性栓塞源自腿部近端静脉的血栓。

尽管静脉血栓可发生于体内的任何静脉，但其通常累及腿部的表浅或深部静脉。腿部表浅静脉的血栓通常是良性的、自限性的，但如果从大隐静脉延伸至股总静脉则后果严重。表浅的血栓性静脉炎可通过静脉压痛伴以周围红斑、发热和水肿等表现而易于识别。受累静脉内常可触及血栓。累及腿部的深静脉血栓可能局限于腓静脉或延伸至腘静脉或更近端的静脉。局限于腓静脉的血栓通常较小，无症状，罕见与肺栓塞相关。但是大约20%的腓静脉血栓可延伸到腘静脉及其以上部分，此时即可导致严重的并发症。多数病例中腓静脉血栓的延伸发生在一周之内。大约50%的有症状的近端静脉血栓的患者也有临床无明显表现的PE，而大约70%的有症状的PE患者有DVT，这种DVT通常无临床症状。未治疗的或治疗不充分的VTE与并发症的高发生率相关，大约50%的未治疗的近端静脉血栓会发生有症状的延伸或栓塞事件(参见“治疗”)。

1. *静脉血栓栓塞的急性后果* 通常情况下，1/3～1/2的首发VTE以PE形式出现，其余则以DVT的形式出现。据估计，大约10%的有症

状的PE迅速致命，大约5%被治疗的PE患者死于复发(多数发生于3个月内)。有证据提示，在老年人中更大比例的VTE以PE形式出现，并且当PE发生时更可能是致命性的(即，与45岁或更年轻的患者相比，病死率增加4倍)。密切监测的患者(如在临床试验情况下)，抗凝药停止后VTE复发中大约5%是致命的。如果初发的VTE表现为PE，复发时也更可能是PE而不是DVT，因此更可能是致命的。如同首次发作VTE一样，复发血栓形成的病死率在老年患者可能更高，但这一情况并不肯定。

2. 静脉血栓栓塞的慢性并发症　虽然PE是最严重、最可怕的静脉血栓形成的并发症，但其他重要的慢性临床情况也可能在急性VTE后发生。血栓后综合征是腿部DVT最常见的慢性并发症，其特点是疼痛、肿胀，造成严重的身体残疾，生活质量降低以及大量的医疗花费(在北美估计达到每年2亿5千万美元)。血栓后综合征作为一种长期的并发症，发生于大约25%的有症状的近端静脉血栓形成的患者急性事件发生后8年内(多数病例在2年内逐渐发生)，严重的病例达到这一人群的10%。血栓后综合征典型表现为慢性的腿痛和肿胀，每日晚间更加恶化。有些患者也有瘀滞性色素沉着、硬结以及皮肤溃疡。少数患者行走时有静脉性跛行，由髂静脉的持续性阻塞造成。慢性肺动脉高压是更严重的并发症，大约4%的患者发生于PE治疗的2年内。

## 四、诊　断

1. 深静脉血栓形成(表105-1，表105-2)

(1)临床特征：DVT的临床特点包括局部肿胀、发红、压痛以及远端水肿。由于这些症状是非特异性的，因此诊断总是需要通过客观检查来证实。但是临床评估可以将患者分为DVT的低度、中度和高度可能性，其相应发生率分别为15%、25%和60%。临床预测标准(例如Well氏评分)是基于四个因素的：①是否存在危险因素(例如近期制动、近1个月内曾入院或恶性疾病)；②就诊时的症状和体征是否典型及其程度；③症状和体征的严重程度；④是否对临床的症状和体征有至少类似DVT的其他解释(表105-1)。最类似DVT的临床情况是腘窝囊肿破裂、蜂窝织炎、肌肉撕裂、肌肉痛性痉挛、肌肉血肿、静脉外部受压、浅表性血栓性静脉炎以及血栓后综合征。VTE的发生率在老年患者较年轻患者发生率高。

**表105-1　测定临床怀疑深静脉血栓形成的模型**

| 变量 | 评分* |
|---|---|
| 活动性恶性肿瘤(正在进行或6个月内曾进行治疗，或非手术治疗) | 1 |
| 瘫痪、轻瘫或近期下肢石膏制动 | 1 |
| 近期卧床超过3日，或在近4周内进行过大手术 | 1 |
| 沿深静脉系统分布有局部压痛 | 1 |
| 整条腿的肿胀 | 1 |
| 受累的小腿周径较无症状的小腿周径增粗3cm以上(自胫骨粗隆下10cm处进行测量) | 1 |
| 有症状的腿部有局限的可凹性水肿 | 1 |
| 表浅静脉扩张(非静脉曲张性扩张) | 1 |
| 考虑其他诊断的可能性较DVT大 | -2 |
| 总分 | |

*检查前的可能性如下计算：总得分，≤0，低度可能性；1～2，中度可能性；≥3，高度可能性

(2)诊断试验：四项客观检查——静脉造影、阻抗容积描记术、静脉超声扫描以及D-二聚体检测——已经用于DVT诊断的严格评估。阻抗容积描记术现在并不常用，在下文的评述中不再考虑。核磁静脉成像和CT静脉成像似乎是很有希望的新方法，但评估不多。

①静脉造影。静脉造影对诊断DVT提供了参考标准。该技术需要将放射对比剂注入远端静脉。静脉造影可检测到近端静脉血栓和腓静脉的血栓。但其技术复杂、昂贵，需要注射对比剂，并可能造成痛苦。由于对比剂可导致过敏反应或导致肾损害，因此，静脉造影通常用于静脉超声的检查结果和临床评估不一致时，或当静脉超声无诊断意义时(这种情况常见于以前曾患过DVT的患者)。由于肾损害的发生率增加使得静脉造影在老年患者中更少被采用。

②静脉超声扫描。静脉超声扫描是用于诊断

表 105-2　有效确定或除外深静脉血栓的检查结果

| 目的 | 检查 | 有意义的结果 |
| --- | --- | --- |
| 首发 DVT 的诊断 | 静脉造影 | 腔内充盈缺损 |
| | 静脉超声扫描 | 股总静脉、腘窝以及腓静脉分叉处，这些部位的近端静脉有两处以上不能被压缩* |
| 除外首发 DVT | 静脉造影 | 所有的深静脉均可见，没有腔内充盈缺损 |
| | D-二聚体 | 至少在适当的高敏感性(≥85%)和特异性(≥70%)的检查中得到阴性结果，并且<br>(1)静脉超声对近端静脉的扫描显示正常结果或<br>(2)就诊时对 DVT 的临床怀疑程度低高敏感性(≥98%)的检查中得到阴性结果 |
| | 静脉超声扫描 | 近端静脉扫描结果正常，并且<br>(1)就诊时对 DVT 的临床怀疑程度低或<br>(2)就诊时 D-二聚体检查结果正常或<br>(3)7 日后再次检查结果正常<br>近端和远端静脉扫描结果均正常* |
| 复发 DVT 的诊断 | 静脉造影 | 腔内充盈缺损 |
| | 静脉超声扫描 | (1)新出现的股总或腘静脉不能压缩的节段或<br>(2)较之前一次的检查显示股总静脉或腘静脉直径增加≥4.0mm† |
| 除外 DVT 复发 | 静脉造影 | 所有的深静脉均可见，没有腔内充盈缺损 |
| | 静脉超声扫描 | 正常或较之前一次的检查显示股总静脉或腘静脉直径增加≤1.0mm 并且在第 2 日和第 7 日复查结果仍然正常(静脉超声结果没有进展) |
| | D-二聚体 | 如首次发作 DVT 所述的结果；但这一标准在复发的诊断中评价不够充分 |

* 超声检查的精确性、治疗的需要以及孤立的远端静脉异常在超声中的结果是不肯定的，由于这些原因，并且由于对腓静脉的检查难以进行，许多中心仅将其限于对近端静脉的检查

† 如果其他结果与复发 DVT 不一致(例如临床的评估或 D-二聚体的结果)，则应当考虑静脉造影

DVT 的无创显像方法。该方法无痛苦，且较静脉造影易于进行。股总静脉、髂静脉、腘静脉以及腓静脉处的三分叉部位(即非常接近腓深静脉)均可实时显像，并可用超声探头压迫。不能完全压缩或静脉完全消失对 DVT 有诊断意义。双功能超声扫描与脉冲多普勒及彩色编码多普勒技术的实时成像相结合，有助于对腓部的深静脉进行成像。

静脉超声扫描对于发现有症状患者近端静脉的血栓形成具有高度准确性，有报道其敏感性和特异性接近 95%。但有症状的腓静脉血栓的敏感性大大降低，并且依赖于操作者的水平。正是由于这个原因，许多中心不使用超声扫描来检查腓部的深静脉，而采用如下方法：如果起始的检查排除了近端 DVT，抗凝药即暂停使用，7d 内重复检查以排除开始就诊时未被识别出的腓静脉血栓的进展。如果检查结果在 7d 后仍然阴性，此时，虽然血栓的危险存在、但随后延伸至近端静脉的风险即可忽略，因此不再进行抗凝治疗仍是安全的。

虽然超声扫描是一项准确的检查，但如果检查的结果与检查前临床评估 DVT 存在的可能性不一致，可能需要进一步的检查。例如，如果检查前临床对 DVT 的怀疑可能性很低，而超声结果显示了局部异常(即不太可信的结果)，或如果临床高度怀疑而超声结果正常，则应当考虑静脉造影。在大约 1/4 的这样的患者中，静脉造影的结

果与超声结果是不同的。由于DVT的发生率仅占2%(而且多数是远端静脉的血栓),因此,当临床怀疑血栓形成的可能性不大、起始近端静脉超声的结果正常时不必进行随访检查。

③血液D-二聚体检测。当血栓中的交联纤维蛋白被纤溶酶降解时会形成D-二聚体,因此D-二聚体水平的增高可被用于检测DVT和PE。有各种D-二聚体检测方法,其对VTE诊断的准确性有显著不同。所有的D-二聚体检测对DVT的特异性均很低,因此,异常的D-二聚体结果其阳性预测值很低。不能用于诊断DVT。按照其敏感性和特异性,DVT检测用于诊断VTE可分为两组。很高敏感性的D-二聚体检测(例如敏感性≥98%;特异性~40%)有足够高的阴性预测值(≥98%),因此如结果正常可用于排除VTE而无需进行其他的诊断试验。中到高敏感性的D-二聚体检测(敏感性85%~97%;特异性50%~70%)需要阴性结果与其他评估方法结合来识别VTE发生率较低的患者,以排除DVT或PE。治疗性研究已经显示,在中度敏感性的D-二聚体检测中结果正常的患者如与以下情况结合a. 临床怀疑DVT的可能性低;b. 静脉超声扫描显示近端静脉结果正常。则停止抗凝治疗是安全的。基线D-二聚体水平已知是随着年龄增高而增高,因此D-二聚体检测在老年人中特异性更差,从而临床实用性更差(在没有静脉血栓的人群中阴性结果反而相对更少)。并且,D-二聚体检测在高度怀疑VTE的患者中临床实用性也不佳,因为阴性结果很少见,而且由于VET在老年人群的高发生率,其阴性结果的预测值更低。

2. 深静脉血栓复发　急性DVT复发的诊断比较困难。D-二聚体检查结果呈阴性可除外DVT复发,但和初次发生的DVT相比,其诊断的准确性尚缺乏充分的评价。和没有静脉血栓史的患者相比,DVT复发的D-二聚体检查结果很少呈阴性。如果D-二聚体检查结果为阳性,或未进行该项检查,应当进行静脉超声扫描。如果超声结果正常,则应在随后的7~10d重复进行检查。如果超声结果在腘窝或股总静脉节段有阳性发现,而以前的检查在同一部位的结果是阴性的,则可以确诊DVT复发。如果静脉超声扫描显示较以前的检查有更广泛的血栓的可信证据(例如在腹股沟韧带处或腘窝中部血栓直径增加≥4mm;股静脉处明确的血栓延伸),也可确诊DVT复发。如果静脉超声扫描的结果较之以前的检查结果显示模棱两可,或不能获得以前的检查结果用以比较,则应进行静脉造影或在随后的7~10d重复两次超声以检测是否有血栓的延伸。如果静脉造影显示自前一次的静脉造影之后有新的血管腔内充盈缺损或有血栓延伸的证据,DVT复发也可确诊。如果静脉造影显示出所有深静脉,但未能显示腔内充盈缺损,则可排除DVT复发。如果静脉造影无诊断意义(即深静脉节段不充盈),该患者可通过重复的静脉超声扫描随访(如上文所述),或可基于所有评估方法包括临床特点来诊断DVT复发。

3. 肺栓塞(表105-3,表105-4)

(1)临床特点:呼吸困难是PE最常见的症状。胸痛也很常见;这种胸痛通常是胸膜性胸痛,但也可位于胸骨下端,具有压迫感。心动过速相对常见,而咳血并不常见。尽管多数PE患者也有DVT,但只有不到25%的患者有相关的临床症状。但是,PE的临床特征和DVT一样均是非特异性的,仅有大约1/4怀疑PE的患者通过客观检查得以证实。而且,老年患者更常有不典型的症状和体征,例如疲乏、头晕以及晕厥。

**表105-3 测定临床怀疑肺栓塞的模型**

| 变量 | 评分* |
|---|---|
| 临床存在深静脉血栓的症状和体征(至少有下肢肿胀和深静脉触痛) | 3.0 |
| 考虑肺栓塞比其他诊断的可能性大 | 3.0 |
| 心率>100/min | 1.5 |
| 制动或近4周内有外科手术史 | 1.5 |
| 以前有深静脉血栓/肺栓塞史 | 1.5 |
| 咳血 | 1.0 |
| 恶性疾病(正在进行或6个月内曾进行治疗,或非手术治疗) | 1.0 |
| 总分 | |

* 检查前的可能性如下计算:总得分≤4提示低度可能性(也称为“不太可能”);总得分4.5到6提示中度可能性;总得分>6提示高度可能性

表 105-4 有效确认或除外肺栓塞的检查结果

| 结论 | 检查 | 结果 |
|---|---|---|
| 诊断 PE | 肺血管造影 | 腔内充盈缺损 |
| | CT 肺血管造影(CTPA) | 主肺动脉或肺叶动脉或肺段动脉的腔内充盈缺损,中到高度临床可能性 |
| | 通气-灌注扫描 | 高度可能性的扫描结果,中到高度临床可能性 |
| | DVT 的检查* | 无诊断意义的通气灌注扫描或 CTPA,但有急性 DVT 的证据 |
| 除外 PE | 肺血管造影 | 正常 |
| | CT 肺血管造影(CTPA) | 阴性† |
| | 肺灌注扫描 | 正常 |
| | 高敏感性 D-二聚体检查‡ | 阴性 |
| | 中等敏感性 D-二聚体检查§ | 阴性,加上<br>(1)临床低度怀疑 PE 或<br>(2)正常的肺泡无效腔分数或<br>(3)无诊断意义的肺扫描和下肢近端静脉超声扫描阴性 |
| | 结合临床评估,通气-灌注扫描以及下肢近端静脉的超声扫描 | 临床低度怀疑 PE,无诊断意义的扫描结果,并且超声结果阴性 |

DVT. 深静脉血栓;PE. 肺栓塞

*参见表 105-3

†如果临床高度怀疑 PE,推荐对双侧下肢近端静脉进行补充的超声扫描

‡这种 D-二聚体检测具有极高敏感性(即 98%)和至少中等程度的特异性(即 40%)

§这种 D-二聚体检测具有至少中等程度的高敏感性(即 85%)和特异性(即 70%)

过去临床评估 PE 的方法不够标准化;医师对该病的评估不够正规,多依据其临床经验和开始的常规检查结果(例如 X 线胸片和心电图)。有两组研究已经发表了 PE 的诊断标准。Wells 及其同事创立的模型结合了症状和体征、是否存在其他诊断来解释患者的临床情况,以及是否有 VTE 的危险因素。使用该模型可将临床 PE 存在的可能性分为低度或不太可能(PE 发病率<10%)、中度(发病率~25%)、或高度(发病率 60%)(表 105-2)。

(2)诊断性检查:

①X 线胸片和心电图。PE 患者的 X 线胸片可以显示正常或非特异改变,但用于排除气胸和其他类似 PE 的临床情况是有用的。心电图也常常显示正常或非特异性改变,但对于除外急性心脏病变(例如心肌梗死、急性心包炎)是有价值的。在适当的临床情况下,心电图的右心室劳损证据提示 PE。

②肺血管造影。肺动脉造影被认为是 PE 的参考标准,但是由于其有创性和通常可被 CT 肺血管成像(computed tomographic pulmonary angiography,CTPA)所取代,现在已经很少实行。肺动脉造影可能会导致心律失常、心脏穿孔、心搏骤停以及对比剂过敏等并发症。其发生率为 3%~4%。

③通气灌注肺扫描。过去通气灌注肺扫描是诊断 PE 最重要的检查。近来 CTPA 已经取而代之,但肺扫描仍有应用,特别是当 CTPA 由于肾衰或相关的胸部照射暴露而存在禁忌(例如年轻女性)时。灌注扫描正常可除外 PE 诊断,但正常的结果仅见于连续观察的大约 25%的怀疑 PE 的患者,在老年患者中这一比例更低。异常的灌注扫描是非特异性的。通气显像可提高灌注扫描诊断 PE 的特异性;当在节段性或大的灌注缺损部位通气是正常的,PE 的发生率可高达 85%以上(称为"高度可能"肺扫描,因此开始抗凝治疗是合

理的)。大约50% PE的患者其肺扫描结果是"高度可能"的。因此,在因PE而检查的连续患者中,大约25%的灌注扫描正常,除了PE的诊断,大约15%的结果是"高度可能",只要临床可能性不低,则被诊断为PE,大约60%的患者肺扫描结果异常,但无诊断意义,需要进一步行诊断性检查。

④CT肺血管成像。通过应用螺旋CT(也称作螺旋或连续容积CT)进行的CTPA可直接显示肺动脉。螺旋CT技术迅速进展,从使用单探头扫描到使用逐渐增多的探头(称为多排螺旋CT),从而能够对肺动脉进行更详细的检查。

PIOPED II研究结果的证据提示CTPA对6%的患者无诊断意义,在足够数量的CTPA检查中其敏感性是83%,特异性是96%,阳性预测值是86%,阴性预测值是95%。精确性随着累及的最大肺动脉的大小不同而不同:在主肺动脉或肺叶动脉有异常存在时,阳性预测值是97%;肺段动脉有异常时,阳性预测值是68%,亚段动脉的异常,阳性预测值是25%(在此研究中占到4%的肺栓塞)。预测值也受到临床对PE可能性评估的影响;临床高度可能的患者,阳性预测值达到96%,临床中度可能的患者,阳性预测值92%,而临床低度可能的患者(占到患者的8%)阳性预测值仅有58%;阴性预测值在临床低度可能的患者达到96%,中度可能的患者,阴性预测值为89%,而临床高度可能的患者(占到患者的3%)阴性预测值仅有60%。

CTPA除外PE的能力在治疗性研究中也有评价,这些研究中CTPA结果阴性的患者不进行抗凝治疗。更近期的研究提示怀疑PE而CTPA阴性患者中仅有不到2%的患者在随访中发生有症状的VTE而再次就诊。

磁共振显像(MRI)对于诊断PE的评估不如螺旋CT完备,并且预期的精确性也不如后者。

螺旋CT和MRI均有能够识别其他肺部病变诊断的优势。MRI可使患者不暴露于放射线中。MRI和螺旋CT均能进一步检查以寻找同时伴随的DVT。

⑤D-二聚体血液检查。如同在怀疑DVT中的评价所进行的讨论一样,D-二聚体检查对于除外PE无论是单独应用(非常敏感的D-二聚体检测),还是与其他检查结合用于评估PE可能发生率较低的患者[例如PE的临床可能性低;无诊断意义的通气-灌注扫描与超声扫描显示下肢近端静脉的阴性发现(详见下文)]均是有价值的检查。

⑥压力超声成像。压力超声成像通常用于评价腿部的近端深静脉,可有助于对PE的诊断。大约5%无诊断意义的通气灌注肺扫描的患者通过该项检查可证实存在DVT,后者可作为PE的间接证据。在无诊断意义的通气灌注肺扫描患者中,对近端DVT的排除并不能除外PE,但可一定程度地降低PE存在的可能性。但是,如果在就诊当日没有近端DVT,而且如果在随后1周和2周后的两次检查均未检出近端DVT(DVT在~2%的患者中是通过系列检查而诊断的),可以不给予抗凝治疗,而患者因VTE再次就诊的危险很低(在3个月的随访中仅有少于2%的患者)。较早期的评估CTPA的研究提示阴性结果不能除外PE,应通过对双侧近端静脉进行超声扫描随访。但是,近期对CPTA的研究多数应用多探头CT扫描,这些研究结果并不支持对CTPA阴性的患者需要常规行近端深静脉超声扫描。仅对有阴性CTPA而临床高度怀疑PE的患者进行超声扫描似乎更合理。如同对于通气灌注肺扫描无诊断意义的患者一样,对CTPA怀疑孤立的亚段PE患者不给予抗凝治疗而进行系列的超声扫描是一项合理的方法。

4. *不常见的血栓栓塞疾病*

(1)锁骨下或腋静脉:锁骨下或腋静脉的血栓可能是特发疾病或作为局部血管损伤的一种并发症而出现。现今这种情况更常见于长期留置导管的并发症,但也可是乳房切除术后和乳腺癌局部放疗的一种并发症。特发性锁骨下或腋静脉血栓形成可发生于年轻的肌肉强健的个体,可能之前受累上肢曾有过重复性的强力运动。在这些患者中,有些有锁骨下静脉的固定狭窄,被认为是由于静脉在第一肋和锁骨之间被压迫所导致。锁骨下静脉或上腔静脉的血栓是经静脉心脏起搏器的一项罕见的并发症。

锁骨下或腋静脉血栓可导致上肢的疼痛、水肿和发绀。罕见的病历中血栓可延伸至上腔静脉,并导致面部和颈部的水肿和发绀。

锁骨下静脉或腋静脉血栓可通过静脉造影、

静脉超声成像或CT血管成像确诊。治疗可采用与下肢DVT和PE类似的抗凝治疗方案(参见“治疗”一节)。对没有禁忌的经选择的年轻患者可进行局部或全身溶栓治疗。

(2)肠系膜静脉:肠系膜静脉血栓通常发生于60—70岁的人群,是一种不常见的疾病。该病通常累及小肠段,导致出血性肠坏死。受累的患者通常有伴随疾病,如炎性肠病、恶性病、门脉高压、家族性易栓症或真性红细胞增多症,或有近期腹部手术史。但大约20%的病例未能发现潜在病因。

肠系膜静脉血栓的临床特点包括间断的腹痛、腹胀、呕吐、腹泻和黑粪。继发于肠梗死可出现以下影像学征象:由于肠壁水肿出现肠腔圆钝、半透明的压痕(“指压征”);肠壁或门静脉气体积聚;腹腔游离气体。CT作为诊断性的辅助检查可显示肠系膜静脉内充盈缺损。多普勒超声扫描和MRI对诊断也有帮助。治疗包括急性期和长期抗凝,支持治疗,如果考虑肠切除,应在术后进行抗凝治疗。病死率大约30%,并且复发率高达30%。

(3)肾静脉血栓:肾静脉血栓形成可能是特发的或是肾病综合征的一种并发症。患者可无症状或可出现腹部、背部或胁部的疼痛和压痛。PE是肾静脉血栓的一种相对常见的并发症,抗凝治疗可使肾功能逐渐改善,但患者可能有长期存在的蛋白尿。溶栓药已被用于肾静脉血栓形成的治疗,但现有数据不足以评估这种治疗方式的效果。

## 五、静脉血栓栓塞的治疗

抗凝药的详述见106章。

1. 急性静脉血栓栓塞的治疗

(1)概要:VTE患者的治疗目标是预防PE、血栓后综合征、血栓栓塞性肺高压、复发VTE以及减轻急性事件引起的症状。

表浅静脉血栓通常可应用抗炎药物非手术治疗。如果表浅性静脉炎延伸或症状明显,可使用2～4周的肝素或低分子肝素(LMWH)。在DVT或PE的患者中,抗凝药可减少复发DVT和PE的患病率和病死率。腔静脉阻断通常仅用于当抗凝治疗失败或由于严重出血的风险而抗凝禁忌时。可取出的下腔静脉滤网是对预期有暂时抗凝禁忌的患者,例如大手术前2周内的急性VTE患者的一种治疗选择。

溶栓治疗对VTE患者获得早期溶解血栓较肝素更有效,并可降低与休克相关的大块PE的病死率。通常推荐100mg的rt-PA在2h内输注的方案。溶栓治疗在治疗DVT中的作用不确定。全身溶栓治疗增加DVT的溶解,可能降低发生血栓后综合征的风险,但是增加大出血包括颅内出血的概率。血栓动脉内膜切除术在选择性的由近端肺动脉阻塞造成的慢性血栓栓塞性肺高压患者病例中是有效的。常规早期应用分级压缩弹力袜2年已有报道,可减少大约50%的血栓后综合征的发生。

(2)抗凝治疗:抗凝药是治疗多数VTE患者的主要措施。过去起始治疗选择是静脉持续输注肝素或皮下注射肝素,剂量要足以产生足够的抗凝反应。目前的证据提示LMWH通过皮下注射无需实验室监测,与静脉使用的肝素至少同样安全有效。

肝素治疗通常通过激活的部分凝血活酶时间(aPTT)来监测,而不常测定肝素加速抗凝血酶对Xa因子或凝血酶失活的能力。静脉使用肝素的起始剂量是弹丸式注射80U/kg(或固定剂量5000U),随后开始以18U/kg/h(或固定剂量1300U/h)的速度输注。抗凝药的作用应每6小时进行监测,直到aPTT达到治疗范围内,其后可以每日监测。aPTT的治疗等价于0.35～7.0U/ml通过抗Xa因子检测测定的肝素水平。对许多的aPTT试剂而言,这一范围是aPTT为正常实验室对照值平均值的1.8～2.5倍。近期的一项研究显示,急性VTE可通过皮下注射的、经过体重调整的肝素进行治疗,而无需剂量调整和实验室监测(起始剂量333U/kg,随后以250U/kg每12小时给予一次)。

LMWH是基于体重调整方式的经皮下注射给予,剂量约是100抗Xa因子U/kg每12小时或150～200U抗Xa因子每日。没有明显肾功能受损时无需监测。

推荐肝素或LMWH治疗5～6日;华法林应从首日或第二日开始,与肝素重叠使用4～5d,直到国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)达到2.0维持至少24h。4～5d的重叠治疗阶段是必要的,因为口服抗凝药的抗栓效果是延迟的。起始阶段的肝素治疗随后的华法林至少需应

用3个月。延长时间的低强度(INR 1.5～2.0)华法林治疗不如标准强度(INR 2.0～3.0)的治疗有效,并且并不能减少出血。但低强度华法林的使用一直以来就较少频率进行INR监测(即大约每2个月监测一次),全量到中等剂量的LMWH也可用于替代华法林长期治疗,并且已经显示对VTE和肿瘤活动的患者优于华法林。

(3)抗凝治疗疗程:在过去10年内,已经进行了一系列设计良好的研究以助于确定最适的抗凝治疗疗程。这些研究的结果总结归纳于表105-5。对近端DVT或PE抗凝治疗(INR＝2.0-3.0)推荐疗程是3个月还是无限期(每年复诊随访),主要取决于是否存在VTE的促发因素(即暂时一过性的危险因素、无危险因素或是肿瘤)、出血的危险因素以及患者本人的倾向(即与治疗相关的负担)。其次,支持无显著促发因素的VTE患者需要无限期治疗的因素包括VTE的再次发生和以PE而不是DVT就诊。对老年患者关键需考虑的是评估大出血的风险,我们通常不推荐对75岁以上年龄首次患近端DVT或PE而无促发因素的患者进行无限期抗凝治疗,因为这些患者出血风险增高(详见下文)。

**表105-5　影响口服抗凝药物治疗最适疗程的随机对照试验和观察性研究的结果**

- 抗凝治疗疗程从3个月或6个月缩短到4周或6周,导致随后1～2年随访中VTE复发的频率增加一倍
- 由暂时性危险因素促发的VTE患者较无促发因素的VTE或有持续存在危险因素的患者复发风险降低(风险大约是后者的1/3)
- 对于VTE由暂时性危险因素诱发者,3个月的抗凝疗程是足够的;随访1年内复发的风险大约是3%
- 大约3个月的抗凝后,复发DVT可能累及同侧下肢,同样也可累及对侧下肢;这提示全身因素而非局部因素(包括治疗不够充分)可能是3个月治疗后复发的原因
- 对无促发因素的近端DVT或PE进行了6个月或以上的治疗后,首次发生VTE后复发VTE的风险仍持续升高;第一年内大约10%,5年内大约30%
- 延长抗凝治疗时间超过3～6个月或12个月,然后停止治疗的做法可能会延迟复发风险,但最终并不能降低复发风险
- 口服抗凝药使INR目标在2.5(INR范围2.0～3.0),治疗无促发因素的VTE 3个月后,继续以下述方法治疗
  ——口服抗凝药,目标INR～2.5,可降低VTE复发风险超过90%
  ——口服抗凝药,目标INR～1.75,可降低VTE复发风险大约75%
  ——口服抗凝药,目标INR～2.5较INR目标值～1.75更加有效,且无证据提示增加出血
- VTE再次发作预示复发的高风险,支持在无促发因素的VTE后无限期抗凝
- 孤立的腓部(远端)DVT,复发的风险较近端DVT或PE更低(大约是后者的一半风险);支持治疗疗程可较后者更短
- 近端DVT或PE发作,抗凝治疗结束后复发风险是相似的
- 复发VTE中的大约5%预期是致命性的
- 复发的VTE通常(大约60%)是在初发PE后再发PE,而通常(大约80%)初发DVT后再发DVT;这一效应预期在PE后的VTE复发较DVT后的VTE复发病死率增加2到3倍
- 复发风险在有活动的恶性肿瘤患者中增高大约3倍
- 对于肿瘤相关的VTE患者,长期用低分子肝素治疗较华法林更有效,并且对这样的患者推荐这样的治疗选择,疗程至少3个月
- 雌激素治疗是VTE首次发作和复发的一项重要危险因素;因此如果是在使用雌激素治疗时发生VTE,VTE的复发预期将在停止雌激素应用后降低
- 复发的风险似乎在有抗磷脂抗体[抗心磷脂抗体和(或)狼疮抗凝物]和遗传性易栓症的患者较高
- 男性较女性VTE复发的风险增高大约50%
- 其他复发的危险因素可能包括:高龄;凝血因子VIII、IX、XI以及同型半胱氨酸水平升高;在停止抗凝治疗后D-二聚体水平升高;腔静脉滤网;超声显示残余深静脉血栓;目前这些因素对治疗疗程尚无明确影响
- 抗凝药诱发的出血风险在治疗开始后的前3个月最高,在1年后逐渐稳定
- 出血风险在患者中有显著差异,依赖于危险因素的存在情况(例如高龄、以前曾有过出血或卒中、肾衰竭、贫血、抗血小板治疗、恶性疾病、抗凝控制不良)
- 大约10%的大出血发作是致命性的
- 大出血的风险在年轻(例如60岁以下)、没有出血危险因素、并且抗凝治疗控制良好(目标INR 2～3)的患者大约每年是1%。有多种出血的危险因素患者大出血的风险预期至少增高10倍

2. 静脉血栓栓塞的一级预防

(1)概要:最有效地减少与PE相关的死亡率以及与血栓后综合征相关的患病率的方法是对VTE高危的患者进行一级预防。这种预防通过以下措施或是降低血液的凝固性或是预防静脉瘀滞而达到效果。这些措施包括①低剂量皮下注射肝素;②LMWHs;③磺达肝素;④香豆素类抗凝药;⑤分级压力袜;⑥腿部间歇气动压迫。抗血小板药物如阿司匹林不推荐用于单独治疗,因为其不如之前所述方法有效。

基于已经明确定义的临床标准,患者可被分为VTE低危、中危或高危,预防的选择应按照患者的VTE风险和出血风险来具体制定(表105-6)。没有应用预防措施,进行择期普通外科手术患者致命性的术后PE发生率为0.1%~0.4%,择期髋关节或膝关节手术、急诊髋关节手术、大的创伤或脊髓损伤的患者致命性PE发生率为1%~5%。预防措施对多数中危和高危组患者是具有成本效益的。尽管静脉血栓预防具有诸多益处,但对入院患者按照目前的指南进行预防血栓的措施通常做得不够,特别对老年患者更是如此。

表105-6 静脉血栓栓塞的危险分层以及对预防的推荐

| | 高危 | 中危 |
|---|---|---|
| 腓静脉血栓 | 20%~50% | 10%~20% |
| 近端静脉血栓 | 5%~20% | 0.4%~5% |
| 致命性肺栓塞 | 2%~5% | 0.1%~0.4% |
| 推荐预防措施 | 低分子肝素,口服抗凝药或磺达肝素(可与分级压力袜或气动压迫联合应用) | 低分子量肝素,外在气动按压,或分级压力袜 |

*通常无症状,并且是在外科手术后10d通过静脉造影筛查检出

(2)治疗:术前2h皮下给予5000U低剂量肝素,术后每8或12小时再给予5000U。进行大的骨科手术操作的患者,低剂量肝素不如华法林、LMWH或磺达肝素有效,因此不推荐使用。间断气动压迫下肢可增加深静脉的血流,因此可能增加血液的纤溶活性。这种方法的预防对于有严重出血高风险的患者尤为有用。对于进行神经系统手术预防静脉血栓也是一种可选择的方法,在进行大的膝关节手术的患者有效,在进行腹部手术的患者中有与低剂量肝素同样的效果。

分级压力袜减少了静脉瘀滞,在普通外科手术患者、具有神经疾病的内科或外科患者包括下肢瘫痪者,均可预防术后静脉血栓形成。外科患者中,分级压力袜和低剂量肝素的结合使用较单独使用低剂量肝素更有效。

标准剂量的华法林(INR=2.0~3.0)对于预防术后VTE有效,应在手术开始时或术后早期阶段开始使用。由于其使用的复杂性,华法林疗法通常仅用于极高危患者包括股骨颈骨折以及进行关节置换术的患者。

LMWH是进行择期髋关节手术、大的普通外科手术,或大的膝关节手术以及有过股骨颈骨折、脊髓损伤或急性内科疾病的高危患者的一种安全有效的预防方法。在高危患者中,LMWH较低剂量肝素更有效。

进行髋关节或大的膝关节手术的患者,LMWH较华法林在院内使用更有效,但通常伴有更多的出血;这可能是由于LMWH的抗凝作用更迅速起效所导致。在术后约10d,磺达肝素较LMWH减少静脉造影发现DVT频率大约50%,但出血有轻度增加。

3. 静脉血栓栓塞预防的指征

普通外科和内科:低剂量肝素或LMWH预防是对中危的普通外科和内科患者的预防方法选择。该方法可减少VTE风险达50%~70%,并且简单、经济、方便、安全。肝素诱导的血小板减少可能发生,特别对接受了5d以上肝素的外科患者。假如有非同寻常的很高出血风险而有抗凝的禁忌时,则可应用分级压力袜和间断气动压迫下肢的方法,可单独或两者联合使用。

①大的骨科手术。LMWH、磺达肝素或口服抗凝药对进行髋关节手术的患者发生VTE提供了有效的预防。LMWH、华法林、磺达肝素以及间断气动压迫对于进行大的膝关节手术的患者预防VTE是有效的。

在大的骨科手术后应当考虑在出院后仍应使用LMWH、磺达肝素或华法令,延长预防3周时间,对于高危患者(例如以前有过VTE史或恶性

肿瘤活动的患者）更应强烈推荐。如果不使用LMWH或磺达肝素进行延长时间的预防，在停止抗凝治疗后使用阿司匹林1个月的疗法有间接证据支持。

②泌尿生殖系统手术、神经科手术以及眼部手术。间断气动压迫单独使用或联合分级压力袜使用，对于VTE的预防是有效的，并且不增加出血风险。

4. 抗栓药物的并发症

（1）大出血的风险：出血是抗栓治疗主要的并发症。“大出血”通常定义为临床明显的出血导致血红蛋白下降2gm/dl，需要输血或入院治疗，或有严重的后遗症。对所有的抗栓药物而言，出血的风险受剂量和患者的相关因素影响，其中最重要的患者相关因素是近期外科手术或创伤。其他增加出血风险的患者特征包括高龄、近期卒中、全身止血障碍、胃肠道出血史、肾衰竭以及其他严重的并存临床状况。

对肝素而言，出血概率受剂量影响；独立于剂量时，出血和aPTT之间没有明确的相关性。LMWH较静脉肝素相比的出血发生率似乎较低。

与香豆素类抗凝药相关的出血受抗凝治疗强度的影响，特别当INR高于3.0时，随着INR增加发生率也逐渐增高。一项比较长期使用华法林治疗VTE、目标INR分别为1.75和2.5的研究未发现出血发生率的差异，提示INR在1.5到3.0之间的差异与临床出血风险的重要差异不相关。肝素诱发的出血和华法林诱发的出血均可因同时使用阿司匹林而加重，因为后者影响血小板功能，并可产生胃黏膜的侵蚀。当INR小于3.0时，香豆素相关的出血通常有明显的潜在原因，或是由于隐匿的胃肠道或肾病变所致。

长期抗凝治疗伴随的平均每年大出血的风险是1%到3%。高龄是抗凝药物诱发的大出血的一项独立危险因素，65岁以上年龄的患者较年轻患者相比出血风险增高两倍以上。

抗凝强度是大出血的最强预测因子，避免INR值高于3.0似乎对老年患者尤为重要。这一结论最清楚地显示于“房颤患者的卒中预防研究II”（Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II，SPAF II）中，该研究比较了口服抗凝治疗（INR2.0～4.5）和阿司匹林治疗的效果。在75岁以上的患者亚组中，由于高强度抗凝造成的颅内出血频率增高，抗凝治疗的很多益处都因而丧失。其他出血的危险因素包括①以前有出血史（例如胃肠道或颅内出血）；②以前曾发生过非心源性栓塞性卒中；③肾衰竭；④贫血；⑤抗凝治疗的控制不够规律；⑥恶性疾病；⑦同时应用抗血小板治疗。抗凝诱发的出血风险在患者中有显著的差异。65岁以下无出血危险因素的患者每年大出血的风险大约是1%。有多种危险因素的患者则该风险可能达到10%/年或更高。抗凝治疗的仔细控制需要专业的临床服务和患者教育，而这样做已经显示可减少老年患者的出血风险。

（2）老年患者出血的后果：平均而言，大约10%发生于抗凝治疗患者中的大出血是致命性的。最令人恐惧的出血类型是颅内出血，其在大约70%的患者中都是致命的。威胁生命的出血风险在80岁或以上年龄的患者中较50岁或以下的患者中增加3～4倍。这反映了老年患者出血的频率更高，而且颅内出血的发生率也更高（相对风险在75岁或以上的患者是年轻患者的3.2倍）。

## 参考文献


［1］ Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998; 105: 91-99.

［2］ Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2004; 351(3): 268-277.

［3］ Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA. 1998; 279: 458-462.

［4］ Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al.; for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-

molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 146-153.

[5] Linkins L, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2003; 139: 893-900.

[6] Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New Anticoagulants. Blood. 2005; 105(2): 453-463.

[7] Kearon C. Hirsh J. Venous thromboembolism. In: Dale DC, Federman DD, eds. Scientific American Medicine. ACP Medicine Online. New York, New York: Web Med Inc.; 2006. http://acpmedicine.com. [Chapter XVIII]. Accessed June 10.2007.

[8] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation. 2003; 107(23, Suppl 1): I22-I30.

[9] Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. CMAJ. 2003; 168(2): 183-194.

[10] Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. Circulation. 2004; 110 (Suppl I): I-10-I-18.

[11] McRae S, Ginsberg JS. Initial treatment of venous thromboembolism. Circulation. 2004; 110 (9, Suppl 1): I3-I9.

[12] Rosenthaal FR, Van Hylckama A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. J Thromb Haemost. 2007; 5 (Suppl 1): 310-317.

[13] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation. 2004; 110(6): 744-749.

[14] Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2007; 5(Suppl 1): 41-50.

[15] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Eng J Med. 2003; 349: 1227-1235.

# 第 106 章　出血性疾病

原著　Julia A. M. Anderson, Agnes Y. Y. Lee
译者　秦明照

哈兹德老年医学

60 岁以上人群中，颅内出血、动脉瘤破裂出血和胃肠道疾病所致出血在所有死亡原因中占相当大的比例，但原发性凝血过程和血小板缺陷导致的致命性出血并不常见。然而，老年患者出血倾向的不断增加给临床工作带来的挑战，将是本章讨论的重点。

止血过程是一个受到精密调控的过程，它涉及凝血因子、纤维蛋白溶解蛋白及其抑制物、血小板、血管内皮之间的动态平衡。凝血的最终目的是在血管受损部位迅速形成栓子，防止出现灾难性的失血。先天性或获得性的原因破坏了凝血和纤溶之间精巧的平衡，在临床上会出现血栓形成或出血的表现。

老年患者中获得性出血性疾病更常见，但有时候轻微的先天性出血素质会持续隐藏多年后在一些特殊情况下表现出来，如经常接受手术治疗、出现合并症（例如肝肾功能不全）、附加获得性情况对凝血系统产生了额外的挑战（例如应用抗血小板药物或抗凝治疗）。本章关注老年性出血性疾病，将①简要回顾止血机制；②讨论有出血病史老年患者的临床评估问题；③详细介绍主要遗传性和获得性出血性疾病及其在老年患者中的表现；④概述老年患者出血性疾病的治疗。

## 一、止血过程概述

血管内皮损伤后，血液就与内皮下成分接触，如 von Willebrand 因子（vWF）和胶原。血小板黏附到内皮下后释放进一步募集、激活血小板的物质，诱导血小板聚集，在血管损伤部位形成血小板栓子，发挥最初的止血功能，这个过程成为“初期止血”。随后发生的确保血小板栓子稳定的过程称为“二期止血”。

血管损伤也使组织因子（TF）进入血液，TF 是能触发凝血瀑布过程的膜结合促凝因子。凝血瀑布过程是一组调控精密的系列酶促反应，此过程中多个酶原被有序地转化成活性形式，活化血小板磷脂表面上催化凝血反应的酶聚合成复合物，能加速系列酶促反应。这种放大过程能把微弱的起始信号转化成爆炸性的凝血酶形成过程，迅速形成纤维蛋白。纤维蛋白的聚合过程能稳定血小板栓子，此即二期止血。

激活的纤溶系统能清除纤维蛋白凝块。无活性的纤溶酶原被转化成纤溶酶后能把血凝块中的纤维蛋白基质降解成可溶性片段。正常的止血机制依赖于血小板、凝血因子瀑布式激活过程、纤溶系统和血管内皮之间的动态相互作用（图 106-1）。获得性或先天性因素破坏了这种平衡就会导致意想不到的或过度的出血或者血栓形成。

**年龄相关因素对止血系统的影响**

两个大规模的流行病学研究（一个为 MONICA 计划，研究对象为 25－74 岁；另一个的研究对象为 60－79 岁；既有男性也有女性）证明衰老过程对凝血因子、抑制因子和激活标记物都有显著影响，但是这些年龄相关的变化并没有使出血倾向增加。相反，纤维蛋白原和凝血因子Ⅶ（fⅦ）、Ⅷ（fⅧ）、Ⅸ（fⅨ）以及 vWF 的增加程度超过了凝血抑制物、抗凝血酶（AT）、蛋白 C 和蛋白 S 的增加程度，使得老年人更倾向于发生血栓形成。这种净促凝效应在男性中更加明显，表现在凝血酶-抗凝血酶复合物增加、血浆中从凝血酶原、fⅨ和 fⅩ上断裂下来的活性肽水平增加、血栓弹力图的变量发生微小的变化。

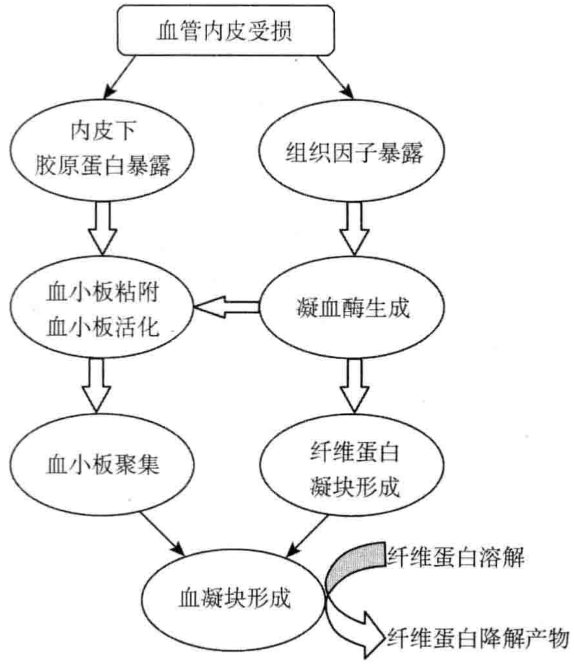



**图 106-1 止血机制包括了血管内皮、血小板、凝血系统瀑布激活过程和纤维蛋白溶解之间的动态关系。整个系统中的任何部分异常均可引起出血倾向**(摘编自 Liaw PC, Weitz JI. Coagulation overview. Section 8. Hematologic problems. In Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A, eds. Clinical Critical Care Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2006: 543-553)

纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)是一种组织型纤溶酶原激活物(tPA)的抑制物，其水平也是以年龄依赖性方式增加，这也加强了随衰老而增加的相对性促血栓形成状态。

巨核细胞生成并未随衰老过程发生改变，老年人与年轻人相比，血小板计数大致相同，仅仅是血小板的寿命有轻中度的降低。

## 二、老年人出血性疾病的临床路径

病人可以是出现新的出血或青瘢来就诊，也可以是手术后或有创操作后止血困难而被送来会诊。从实验室角度来说，对一位有手术中出血的患者进行即刻评估是一个特殊的挑战，数周之后一旦止血系统恢复平衡还需进行再次评估。在全面评估时，准确详细的病史非常重要(表 106-1)。对于无法提供可靠病史的患者，陪伴的照料者常常有助于提供特别的细节。

1. **症状发生时的年龄** 终身存在的出血问题很可能是一个先天性疾病，而不是新近获得的病因所致，应该对既往的止血病史进行询问，例如口腔外科操作、外伤和手术等，包括儿童时期常进行的手术如扁桃体切除术和腺样体切除术。评估分娩期间的出血问题有一定的困难，但输血需求是一个很有价值的信息，因为它能反映出血的严重程度。如果先天性病因比较轻微，而且患者没有经历过出血情况，出血问题可以在生命的后期表现出来。

2. **出血症状** 出血症状的性质可以确定止血功能缺陷的原因：黏膜出血、鼻出血、月经过多强烈提示血小板或血小板与血管壁相互作用缺陷；迟发性出血、自发性关节出血和肌肉出血常为凝血因子缺乏如血友病。确定出血点、鼻出血和月经过多等症状的意义有一定的挑战性，因为存在较大的主观成分，而且它们又是常见症状。有时评估出血事件中短暂异常的严重程度非常有用。医师还应该明确出血是否为自发的或继发于外伤或手术。

(1)出血点、紫癜、瘀点、瘀斑：紫癜是指血液自发地从毛细血管渗出到皮肤，瘀点指针尖大小的紫癜样病变，瘀斑指更大的病变。

出血点的部位和程度可以提示潜在的出血性疾病，例如，躯干部位非外伤性的大片瘀斑常提示存在潜在出血性疾病，而肢体微小的出血点更有可能是良性病变。无既往出血病史的老年人出现广泛躯干部瘀斑，提示发生了获得性的凝血障碍，如肝病、弥散性血管内凝血(DIC)或获得性血友病。

(2)口腔黏膜出血：扁桃体切除术、腺样体切除术和磨牙拔除术是对止血功能的有力挑战，上述情况下患者的出血情况是非常重要的病史。需要再次缝合或加压包扎、或出血持续数天消失均提示有潜在的出血性疾病。

(3)月经过多：月经过多的主诉带有高度主观性而且与实际的失血量相关性差。阴道排出血凝块、既往有缺铁性贫血史、需输血或年轻时行子宫切除等都高度提示存在潜在出血性疾病。

(4)胃肠道出血、咯血、血尿：上述出血症状常是潜在疾病下局部失血造成的，获得性或先天性出血性疾病可以出现上述症状，并可有多种多样

表 106-1 老年人出血时的评价:病史部分

| 病史 | 描述 |
| --- | --- |
| 出血是什么时候开始的? | 症状是持续终身还是新近发生? |
| 出血性质是什么? | 是自发性出血还是创伤/手术后出血?鼻出血、牙龈出血<br>既往月经过多史关节出血、肌肉出血 |
| 出血持续多久? | |
| 是损伤后即刻出血还是延迟出血? | |
| 有其他相关的出血形式吗? | 胃肠道出血、血尿 |
| 过去手术或口腔手术时出血情况如何? | 拔牙对止血功能是一个很大的考验 |
| 用药史 | 包括最近所有应用的药物<br>还包括中草药 |
| 饮食 | 有任何吸收不良的病史吗?<br>最近是否应用过抗生素?<br>饮食是否均衡? |
| 家族史 | 家族中是否用相同疾病的男性和女性患者? |
| 其他问题 | 是否具有能加剧出血倾向的合并症?<br>出血情况是否急需处理或者今后手术时是否需评估潜在的出血情况? |

的出血症状。老年患者如发生上述出血症状应紧急查找潜在病因,因为上述部位的出血可能会危及生命,也可能是恶性疾病或其他严重疾病的预兆。

3. **出血的家族史** 人生的第一次出血情况可能发生在老年,这时隐藏的轻微先天性疾病就会表现出来,仔细的家族史调查应该记录任何影响家族成员的出血事件,包括直系亲属和远亲亲属。但是,1/3 的血友病 A 和 B 患者是因新发突变致病的,没有相关的家族史。因子Ⅷ(fⅧ)或因子Ⅸ(fⅨ)缺乏的女性携带者或轻度血友病男性患者,如果他们的凝血因子水平超过 30%~50%,就可能没有出血病史。凝血因子水平低于基础值水平者在手术或拔牙后会发生出血问题。

4. **药物** 详细的病史调查应该包括所有的用药史和中草药(表 106-2)治疗史。阿司匹林(一种环氧化酶-1 抑制药)、ADP 受体拮抗药如氯吡格雷、噻氯匹定会引起血小板功能异常;奎宁、卡比马唑、青霉素可能会引起药物诱发的血小板减少(d-ITP);抗凝药,包括肝素、低分子肝素和华法林都有可能在老年患者中引起出血性并发症。长期应用类固醇激素会使皮肤变薄,出现紫癜(类固醇诱导的紫癜)的可能性增加。询问并记录应用过的所有药物可能比较困难,应鼓励患者就诊时携带所有应用的药物和食品添加剂,回顾用药剂量和频率也很重要。

表 106-2 能影响止血功能的中草药

| 药物 | 作用 | 注释 |
| --- | --- | --- |
| 大蒜 | 抑制血小板聚集;增加纤溶 | 与其他抗血小板药物联合应用会增加出血风险 |
| 银杏 | 抑制血小板激活 | 与其他抗血小板药物联合应用会增加出血风险 |
| 人参 | 延长 PT 和 APTT | 能增加出血风险,还能降低华法林的抗凝作用 |
| 圣约翰草 | 诱导产生细胞色素 P450 酶 | 与华法林产生相互作用 |

(数据摘自 Ang-Lee MK,Moss J,Chiu-Su Y,et al. JAMA. 2001;286(2):208-216. © American Medical Association.)

5. 饮食 对于新近出现出血的老年患者，营养状态评估非常重要，会引起出血或凝血性疾病最常见的饮食问题有维生素 $B_{12}$、叶酸、维生素 K 和维生素 C 的缺乏。

维生素 $B_{12}$ 和叶酸是正常造血所必需的，因为它们在 DNA 合成过程中起重要作用。尽管维生素 $B_{12}$ 或叶酸缺乏会引起巨幼细胞生成和全血细胞减少，包括血小板减少，但这些情况单独出现时不太可能会引起出血素质，除非该患者正在同时服用抗凝药或抗血小板药，或者合并其他疾病。然而，在患者出现血小板减少或其他细胞数量减少时，排除维生素 $B_{12}$ 和叶酸缺乏很重要，因为维生素 $B_{12}$ 和叶酸缺乏是容易纠正的。

急性叶酸缺乏发生迅速，约在 3 周内发生，在住院病人中发生率可高达三分之一，危险因素包括食欲缺乏、急性乙醇摄入和抗癫痫药物治疗等。富含叶酸的食物包括新鲜和简单烹饪的绿叶蔬菜，因为叶酸不耐热，延长烹饪时间会破坏叶酸。

维生素 $B_{12}$ 是一种钴胺素，由微生物合成，必须完全从食物中获得，富含维生素 $B_{12}$ 的食物包括肉、鱼、奶、蛋等。正常成年人有 2～5mg 的储存维生素 $B_{12}$，如果食物中摄入不足，可经 3～4 年才用尽。素食者和严格的素食主义者常有维生素 $B_{12}$ 的摄入不足而导致体内储存量减少。其他引起维生素 $B_{12}$ 缺乏的原因有萎缩性胃炎、部分或全胃切除、恶性贫血、继发于胰蛋白酶不足的小肠吸收不良以及回肠内因子-维生素 $B_{12}$ 受体数量下降等。

维生素 K 是凝血酶原、凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、蛋白 C 和蛋白 S 中谷氨酸残基 γ-羧化作用(gamma-carboxylation)必需的辅因子。在营养不良、脂溶性维生素吸收障碍或肝内胆汁淤积时可发生维生素 K 缺乏，可见于任何住院患者或重症患者。食物摄入不足者不太可能发生维生素 K 缺乏，除非同时应用抗生素使肠道内没有足够的微生物合成维生素 K。

维生素 C 对羟脯氨酸转化为脯氨酸是必需的，对胶原转换也很关键。持续 2～3 个月维生素 C 摄入不足会出现坏血病的临床表现，包括出血点、瘀斑和毛囊周围出血（perifollicular hemorrhage）。

6. 体格检查

(1)一般检查：慢性肝病或肾损害的临床体征、腹部包块、脾大、淋巴结病（表明出现了骨髓的病理改变，如白血病、淋巴瘤或骨髓增生性疾病）、骨骼压痛（异常蛋白血症）和关节肿胀（类风湿关节炎、结缔组织病）等，均能提供重要的诊断信息。同时应评估皮肤弹性和是否存在关节运动幅度过大，例如在埃勒斯-当洛（Ehlers danlos）综合征及弹性假黄色瘤中微血管出血可出现上述体征。感染引起的紫癜包括感染性心内膜炎（临床体征包括新发的心脏杂音、Osler 结节、杵状指和线状出血）及脑膜炎球菌性败血症，后者可导致弥散性血管内溶血（DIC）。

(2)皮肤出血：体格检查时应记录皮肤出血的部位及范围，根据出血的范围可分为瘀点、瘀斑和皮下血肿。皮肤出血点的位置可以提供诊断信息，例如肢体远端的瘀点提示血小板减少；面部和眼眶周围的瘀点可能是淀粉样变性的表现；上下肢伸侧和臀部的出血点是血管炎的特点；若出现牙龈海绵状出血、皮肤出血点和螺旋状毛发时提示为坏血病。毛细血管扩张症的出血看上去像皮肤出血，但典型的毛细血管扩张表现为红斑。毛细血管扩张出现在面部、口周、舌和唇等部位时，诊断为遗传性出血性毛细血管扩张症（HHT），该病可终身出现鼻出血及消化道出血，进而导致严重的慢性缺铁性贫血。毛细血管扩张与硬皮病、CREST 综合征（钙化、雷诺现象、食管运动功能障碍、指（趾）端硬化和毛细血管扩张）相关，还可见于接受放射治疗的患者或日光性损害者。

(3)临床和实验室检查相关的重要性：既往史和体格检查结果必须与实验检查密切联系起来。临床上有出血病史的患者，或者是进一步血液检查中或常规筛查中偶然发现止血功能异常者，都可以转诊进一步评估止血功能异常。如果在病史中存在明确的特征性细节，或者筛查试验（表 106-3）中发现了异常，检查重点就应该放在针对血小板、凝血过程和纤维蛋白原等止血系统关键环节的特殊试验上。尚无一项单一的综合试验能够预测出血或血栓形成。明确诊断或评估出血的风险需要在一段时间内进行多项检测。

表 106-3　止血功能的筛查试验

| 实验室检查 | 详细说明 |
|---|---|
| 全血细胞计数 | |
| 血涂片检查 | |
| 凝血功能筛查 | 凝血酶原时间(PT) |
| | 活化部分凝血活酶时间(aPTT) |
| | 凝血酶时间 |
| | 纤维蛋白原 |
| | D-二聚体或纤维蛋白原降解产物(FDPs) |
| 甲状腺功能检查 | TSH、$T_3$、$T_4$ |
| 肾功能检查 | 尿素氮、肌酐 |
| 肝功能检查 | 白蛋白、胆红素、转氨酶 |

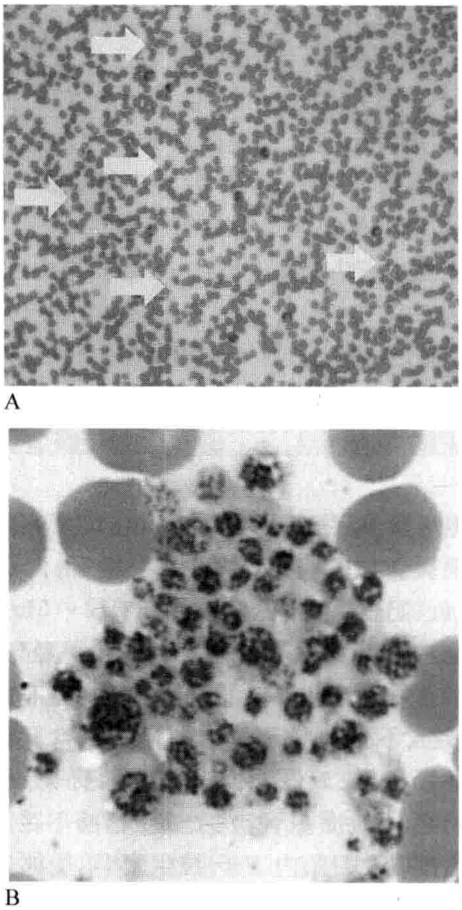
## 三、血小板数量异常

1. *血小板减少症*　在老年人群中很多原因可导致血小板数量减少，主要原因列举在表 106-4，在此将讨论导致血小板减少最常见和最相关的病因。

表 106-4　老年人获得性血小板减少症病因

| 免疫性 | 非免疫性 |
|---|---|
| 免疫性血小板减少症 | 血小板生成减少 |
| 原发 | 巨幼细胞贫血；维生素 $B_{12}$ 和叶酸缺乏 |
| 继发：系统性红斑狼疮 | 原发性骨髓疾病：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、再生障碍性贫血 |
| 输血后紫癜 | 实体瘤、结核、结节病的浸润 |
| 药物性诱导：万古霉素、奎宁、肝素 | 药物：化疗 |
| | 乙醇 |
| | 血小板被扣留：脾功能亢进 |

2. *假性血小板减少*　假性血小板减少是一个相对比较常见的现象(成年人发生率约为 0.1%)，是全血细胞计数时加入的抗凝药乙二胺四乙酸(DETA)引起血小板聚集成簇，导致血小板减少的假象。对任何一个出现意料不到的血小板数量减少的患者，都应该用血涂片镜检的方法排除假性血小板减少(图 106-2)，还可替换抗凝药，如柠檬酸缓冲液，对新鲜血液标本进行即时分析以获得精确的血小板计数。阿昔单抗是针对血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 的单克隆抗体，常用于急性冠脉综合征患者，该药不但可引起假性血小板减少，还可导致真正的药物诱导的血小板减少。



A

B

图 106-2　血涂片

A. 低倍镜下见血小板聚集成簇，导致假性血小板减少；B. 高倍镜视野(获权于 Dr M Crowther, Hematology Regional Laboratory Medicine Program, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario)

3. *免疫性血小板减少症*　免疫性血小板减少症(ITP)是一种以持续血小板数量减少($<150\times10^9$/L)为特征的自身免疫性疾病，其发病机制是自身抗体与血小板抗原结合，使血小板未发挥作用即在网状内皮系统，特别是脾内破坏，导致血小板数量减少。排除假性血小板减少和其他原因

所致血小板减少后即可诊断 ITP。鉴别遗传和获得性血小板减少症，特别是 ITP，对患者避免接受有潜在危害的治疗或操作具有临床意义(表 106-5)。

表 106-5 通过病史鉴别遗传性和获得性血小板减少症

| 临床病史细节 | 遗传性血小板减少症 | 获得性血小板减少症 |
| --- | --- | --- |
| 血小板减少的持续时间 | 终生 | 新近出现 |
| 既往手术后的出血史 | 有或无 | 无 |
| 出血/血小板减少的家族史 | 有 | 无 |
| 既往血小板计数是否正常 | 否 | 是 |
| 类固醇、ivIgG、抗-D 抗体治疗效果 | 无效/效果差 | 血小板计数增加 |
| 输注血小板后的疗效 | 血小板计数恢复正常 | 血小板计数无明显增长 |

摘编自 Drachman JG. Blood. 2004;103:390-398.

在美国，成年人慢性 ITP 的年发病率约为 6/10 万人，其中大多数人为原发性血小板减少症。相比之下，儿童 ITP 发病率较高，常在病毒感染或免疫性疾病之后突然发生。继发性 ITP 常发生于系统性红斑狼疮或恶性疾病患者，如慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。

ITP 患者的血涂片除血小板数量减少外无明显异常，骨髓细胞形态正常，髓系和红系细胞均正常，巨核细胞数量增多。对于儿童或年轻患者，骨髓检查并不是必需的，但对于老年患者，特别病史、体格检查或其他检查不典型者，应行骨髓检查以排除潜在的骨髓疾病，如骨髓发育不良等。还应该做有关自身免疫方面的检查以除外其他自身免疫病。在免疫性和非免疫性血小板减少症中，血小板相关的 IgG 均可升高，因此，在诊治 ITP 患者时血小板抗体检测临床意义有限，不作为常规检查。

成年人 ITP 不同于儿童的急性 ITP，其起病时间不明确，且无先前的病毒性或系统性疾病，临床表现为轻微的皮肤和黏膜出血点或明显的出血，出血程度的轻重取决于当时的血小板数量、存在的合并症以及是否正在服用抗血小板药物。总之，除非是严重的 ITP(血小板计数$<30\times10^9$/L)，出血并不常见。任何年龄的患者病情均有可能自发缓解，但三分之一的患者可能需要皮质激素治疗和/(或)脾切除。年轻 ITP 患者的 5 年死亡率约为 5%，目前尚不清楚这一比率是否会随着年龄增长而增加。

有关 ITP 治疗的随机对照研究很少，因此有必要采用个体化治疗，治疗目的是使血小板数量达到安全水平，并不一定使其恢复正常。回顾 17 个病例系列研究数据发现，致命性出血发生率为 0.02～0.04 例/(人・年)，血小板数量持续$>30\times10^9$/L 的患者需要随访，但通常不需要治疗。然而，这类患者如需有创性检查时，应请血液专科医师会诊。

血小板数量$<30\times10^9$/L 或有出血表现的患者，一线治疗包括糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白 G(ivIgG)，如果药物治疗失败考虑脾切除。抗-D 血清对部分病人也有疗效。11%～35%的病人对糖皮质激素、ivIgG 或脾切除治疗均无疗效，治疗仍是难题。普遍认为二线疗法包括达那唑、氨苯砜和强的免疫抑制方案，包括联合应用环磷酰胺、长春新碱和甲泼尼龙等。利妥昔单抗是一个选择性免疫抑制药(抗 CD20 单克隆抗体)，常用于治疗低度恶性 B 细胞淋巴瘤，目前已成功应用于一些难治性 ITP 的治疗。

4. *输血后紫癜* 输血后紫癜(PTP)是一种罕见的出血性疾病，其特点是接受输血后 3～12 天时突然严重血小板减少(通常$<10\times10^9$/L)，这是由先前产生的针对普通人类血小板同种抗原(HPA)的抗体造成的，特别是针对 HPA-1a 的抗体。发生 PTP 的患者绝大部分是既往分娩过程中被致敏的经产妇。血小板减少通常在数周之内

自发恢复，但是患者在病程中可能会发生严重的或致命的出血。瘀斑（黏膜表面出血）、手术后伤口出血是常见的临床表现。骨髓检查显示巨核细胞数正常，凝血筛查试验无异常。检测到针对血小板特异性抗原的抗体，并排除弥散性血管内凝血（DIC）和肝素诱导性血小板减少症即可确诊PTP。治疗包括ivIgG、糖皮质激素和血浆置换。血小板输注是无效的，并可能使病情恶化。应用血小板相容供者的血液制品可以尽可能地减少PTP的复发。

5. *药物诱导的血小板减少症* 药物通过多种机制引起血小板减少（表106-6），包括普遍地或选择性地抑制巨核细胞生成以及通过免疫和非免疫机制增加血小板破坏。药物诱导的血小板减少在临床上可以表现为出血、皮肤出血和瘀点等，也可能无明显临床症状。肝素诱导的血小板减少症可引起血小板计数严重而迅速地下降，临床上并无出血表现，相反却会引起血栓形成。

药物诱导的血小板减少症的治疗包括立即停用相关药物，并给予支持治疗以增加血小板计数，如ivIgG。

**表106-6 药源性血小板减少症的发病机制**

| 机制 | 举例 | 详细描述 |
|---|---|---|
| 骨髓抑制 | 化疗药物 | 剂量依赖性，可预测的 |
| 免疫介导 | 金制剂 | 自身抗体引起的免疫性血小板减少症 |
| | 奎宁 | 针对药物/血小板膜糖蛋白复合物的药物依赖性抗体 |
| | 肝素 | 抗IgG抗体结合到血小板因子4和肝素，激活血小板，产生来源于血小板的微粒 |

## 四、血小板质量异常

老年人中，很多疾病会导致获得性血小板功能障碍（表106-7）。

**表106-7 老年人获得性血小板功能障碍的病因**

| |
|---|
| 原发性骨髓疾病 |
| 骨髓增生性疾病：真性红细胞增多症，特发性血小板增多症，骨髓纤维化 |
| 药物 |
| 环氧化酶抑制药：ASA、非甾体抗炎药 |
| ADP受体抑制药：氯吡格雷、噻氯匹定 |
| GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药：阿昔单抗、依替巴肽 |
| 慢性肾衰竭 |
| 心肺转流术 |
| 异常蛋白血症 |

1. *抗血小板药物* 引起获得性血小板功能障碍最常见的原因是应用抗血小板药物。有五类能特异性地抑制血小板功能的药物用于临床治疗中（图106-3），其中包括环氧化酶抑制药（如阿司匹林和非甾体抗炎药）、ADP受体拮抗药（如噻氯匹定和氯吡格雷）、GPⅡb/Ⅲa拮抗药（如阿昔单抗、替罗非班和依替巴肽）及增加cAMP或cGMP的药物（如磷酸二酯酶抑制药，包括双嘧达莫）。许多其他药物也对血小板功能产生不利影响，包括抗菌药（如青霉素和头孢霉素）、三环类抗抑郁药和噻嗪类利尿药。存在中、重度血小板减少的患者，为预防出血应尽可能避免使用这些药物。

2. *骨髓增殖疾病* 骨髓增殖性疾病是一组克隆性干细胞疾病，包括真性红细胞增多症（PRV）、原发性血小板增多症（ET）和骨髓纤维化，这三种疾病均显示骨髓有核细胞增生，只是白细胞和血小板生成程度以及血细胞比容升高程度有所不同。

血小板计数绝对值$>1500\times10^9/L$时，通常会出现血小板功能障碍，这可能是血小板存活率减低、高分子量vWF丢失和血小板聚集能力降低引起的。治疗潜在的骨髓增殖性疾病才能控制住出血倾向。

3. *尿毒症/慢性肾衰竭* 慢性肾衰竭会造成复杂的凝血功能障碍，其临床意义尚不明确。初期止血异常部分是由血小板功能障碍所致，常见的实验室检查异常有出血时间延长和血小板聚集功能异常。但是，这些指标不能预测出血风险，与肾功能不全的程度无关，也不能成为干预治疗的指征。此外，肾性贫血时，血小板向血管内面的转

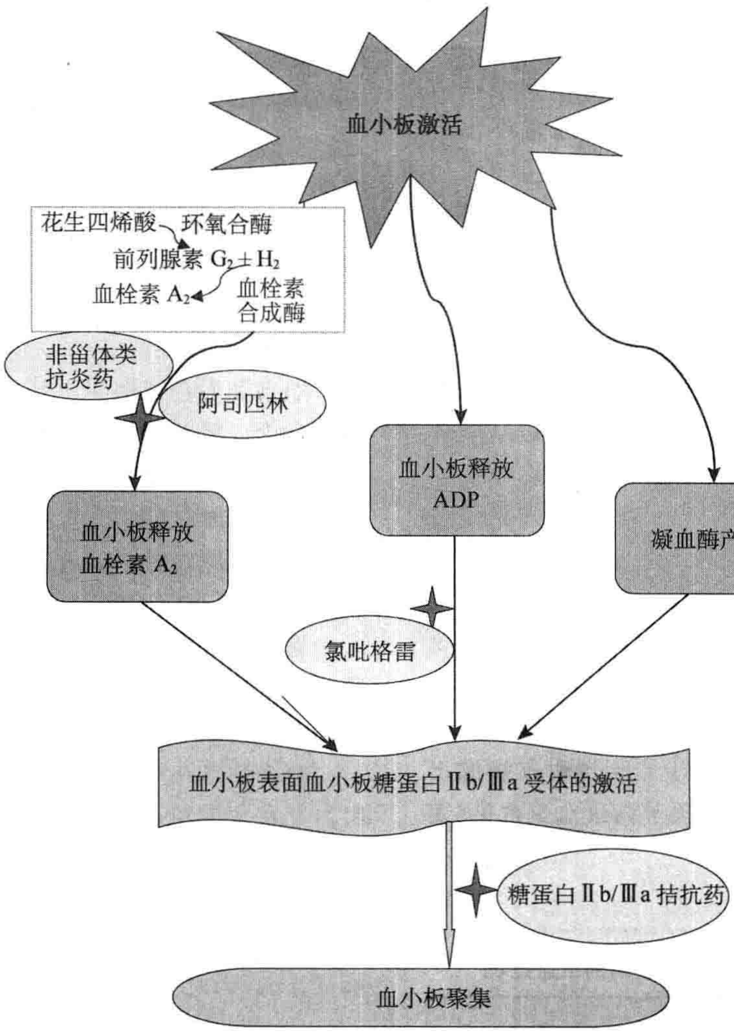



**图 106-3** 抗血小板药物的作用位点。阿司匹林不可逆地使环氧化酶乙酰化，并阻断血小板合成血栓素 $A_2$。非甾体类抗炎药物可逆地抑制环氧化酶。氯吡格雷阻断了一个关键的 ADP 受体，因而抑制了 ADP-诱导的血小板聚集。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗药通过抑制纤维蛋白原或 vWF 结合到活化的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体上而阻断血小板聚集（获权修改自 Liaw PC, Weitz JI. Coagulation overview. Section 8. Hematologic problems. In: Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A, eds. Clinical Critical Care Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2006:543-553.）

移减少，导致血小板-内皮之间相互作用减弱，进而引起出血时间延长。贫血是一个导致出血时间延长的独立原因，目前已经认清了血细胞比积与出血时间之间的关系，输注压积红细胞和应用促红细胞生成素能纠正出血时间延长。

精氨酸加压素（DDAVP，desmopressin）已用于尿毒症患者出血的治疗，它作用短暂，疗效持续 1～4h，主要是通过刺激内皮细胞中的 Weibel-Palade 小体（怀尔-帕拉德小体）释放 vWF，并能增强 vWF 的功能。不良反应包括面部潮红、心动过速、水潴留和低钠血症，严重时足以导致脑水肿、昏迷及癫痫发作。据报道，混合雌激素可缩短尿毒症大鼠模型的出血时间，是难治性患者的一种治疗选择。腹膜透析和血液透析均可改善血小板功能，使出血时间恢复正常，减少出血风险。如果出血仍然存在，这类患者应该像其他患者一样进行进一步检查。

## 五、凝血功能障碍

1. 老年人先天性凝血功能障碍 典型的血友病和严重的 von Willebrand's 病通常不出现于老年阶段，但是很多患先天性凝血功能障碍的病人生存期很长，并仍将需要持续的专科治疗。有必要推荐这些患者去血友病综合诊疗中心或血液科专家处就诊，以得到专业的治疗方案。

2. 获得性凝血因子抑制物

(1)获得性血友病（VIII 因子抑制物)：既往止血功能正常，且临床上无明显个人或家族出血史的个体自发出现 fⅧ的抑制物，就称为获得性血友病。

该病罕见，年发生率为 2～10/10（万人·年)，其主要发生在 60 岁以上的老年人群，可出现危及生命和四肢的自发性出血（图 106-4)，通常表现为软组织、黏膜、皮肤以及腹膜后、咽后间隙等部位的出血，这明显不同于先天性血友病的出血形式，后者肌肉内出血和关节内出血更常见（表 106-8)。

表 106-8 获得性和先天性血友病的出血症状

| 先天性 | 获得性 |
|---|---|
| 关节积血 | 皮下血肿 |
| 肌肉出血 | 肉眼血尿 |
| 软组织出血 | 咽后血肿 |
| | 腹膜后血肿 |
| | 脑出血 |
| | 筋膜室综合征 |

据报道，获得性血友病与自身免疫病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎及血液系统和实体恶性肿瘤有关（表 106-9)，但有 50%的病例中无明显的相关疾病。也有报道磺胺类、青霉素和吩噻嗪类等药物可引起获得性血友病。三分之一的病例可自行缓解。自身抗体性质的抑制物通常是 $IgG_1$ 和 $IgG_4$，它们能降解磷脂膜表面聚集的凝血因子，这些磷脂膜表面是产生活化凝血因子过程中的重要成分。

表 106-9 对Ⅷ因子的获得性抑制物产生的病因

| |
|---|
| 老年而无明显潜在疾病 |
| 产后（妊娠中常见） |
| 潜在的功能紊乱 |
| 　自身免疫紊乱如 SLE、类风湿关节炎 |
| 　药物不良反应（尤其是青霉素，吩噻嗪类） |
| 　恶性肿瘤（实体瘤、淋巴组织增生） |
| 　单克隆球蛋白病 |

如果疑为获得性血友病，应紧急请血液专科医师会诊。单一活化部分凝血活酶时间（aPTT）延长且不能被等量的正常血浆纠正（50∶50 混合)，凝血酶原时间（PT)、血浆凝血酶时间（TT）和纤维蛋白原活性均正常，同时除外存在狼疮样抗凝物，即可确定诊断。

Ⅷ因子抑制物的诊断可以通过对 fⅧ的特殊检测以及用 Bethesda 检验法对抑制物定量检测来确定。

获得性血友病的治疗取决于潜在疾病状态、出血并发症的范围和严重程度以及 Bethesda 滴度的大小。精心护理、避免频繁的静脉穿刺是预防进一步出血简单实用的方法。禁用抗血小板药物、肝素及抗凝药物，禁忌肌内注射。由于出血后难以止血，因此应避免侵入性操作。

抑制物滴度低的患者（＜5 Bethesda Unit/ml)可给予足够高剂量的人Ⅷ因子浓缩物来克服抑制物的作用。精氨加压素（DDAVP)可用于抑制物滴度低、轻微出血的患者，但可能会因低钠血症和低血压等不良反应而限制其应用。对于抑制物滴度高的患者（＞5 Bethesda Unit/ml)，Ⅷ因子浓缩物和 DDAVP 无效，需要更积极的治疗，旁路制剂可用于出血的治疗。旁路制剂是从血浆中提取的凝血因子浓缩物，它含有激活的维生素 K 依赖性凝血因子，能够绕过凝血过程中需要Ⅷ因子的关键步骤来激活凝血途径，故此得名。因旁路制剂能激活凝血酶，所以有导致血栓栓塞的潜在不良反应。重组活化的Ⅶ因子（rfVIIa)（Novoseven，Niastase)是一种基因工程产品，临床上已证明它可安全有效地用于获得性血友病急性出血的治疗。免疫抑制方法可用于治疗严重病例，以抑制能合成自身抗体的细胞克隆。环磷酰胺可以单独应用，也可与糖皮质激素联合应用，疗程为

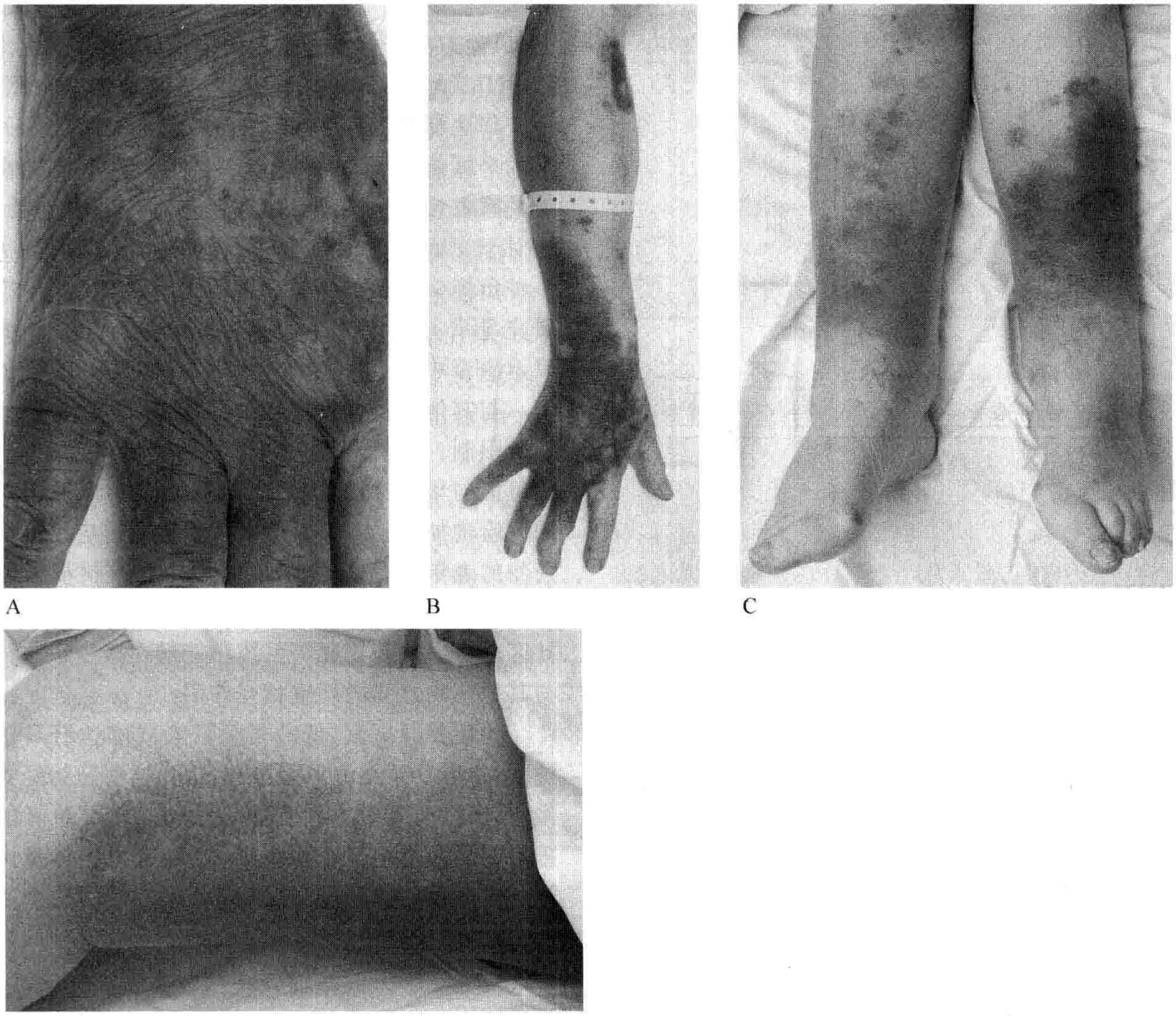

A B C D

**图 106-4 Ⅷ因子有获得性抑制物(获得性血友病)的一位患者的严重出血体质。**
A. 右手特写;B. 右臂;C. 下肢;D. 右腿中段血肿外观(Dr. E Horn,Einburgh Royal 医院授权)

3~6 周,可根据治疗反应调整剂量,因其有潜在的引起中性粒细胞减少和骨髓抑制的作用,必须密切监测血细胞计数。

大剂量 ivIgG 可以降低抑制物的滴度,可以用于对其他免疫抑制药治疗无效或不能耐受的患者。环孢素、2-氯脱氧腺苷(2-CDA)、α-干扰素也已成功用于治疗获得性血友病。利妥昔单抗也已成功应用,但是最佳剂量、作用机制及长期使用的不良反应尚不明确。

(2)获得性 von Willebrand 综合征:获得性 von Willebrand's 综合征(AVWS)即血栓性血小板减少性紫癜,是一种罕见的成年发病的出血性疾病,主要表现为黏膜与皮肤出血(图 106-5,表 106-10)。除了实体肿瘤和自身免疫病以外,AVWS 与潜在低级别血液系统恶性肿瘤相关性最强(表 106-11)。

DDAVP 和从血浆分离的富含 vWF 的浓缩物可用于治疗出血,但因其作用时间短暂受到限制。病程长的 AVWS 可用大剂量 ivIgG 使其缓解,还能使 vWF 参数暂时恢复正常 1~3 周。

表 106-10 获得性 von willebrandm's 综合征的病因

| 血液学功能紊乱 |
| --- |
| 骨髓增生障碍 |
| 淋巴组织增生障碍 |
| 意义待定的单克隆球蛋白病 |
| 自身免疫功能紊乱 |
| 实体肿瘤 |
| 甲状腺功能减退 |
| 大分子量多聚物的丢失：主动脉瓣狭窄，血管发育异常 |

表 106-11 获得性 von willebrand's 综合征的实验室评估

| 出血时间延长 |
| --- |
| 血小板计数正常 |
| PT 延长 |
| aPTT 延长 |
| von willebrand 因子抗原和功能活性水平下降 |
| Ⅷ因子水平下降 |
| Ⅷ因子抑制物的缺乏 |

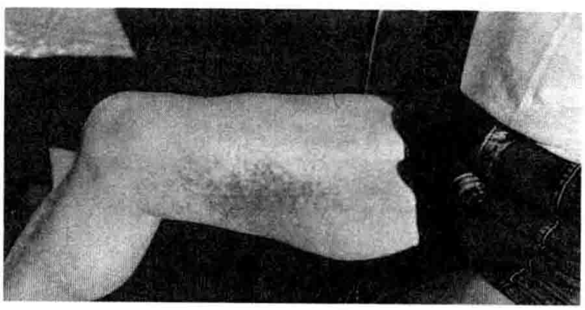


图 106-5 一位患获得性 von Willebrand's 综合征的病人的广泛瘀斑（获 Edinburgh 大学的 C. A. Ludlom 教授授权）

3. 抗凝药 与年轻人相比，老年人发生抗凝药相关性出血的风险更高，尤其是 75 岁以上、有合并症、同时进行抗血小板治疗、有跌倒倾向以及需要调整抗凝药剂量等均能使出血风险增加。其他影响抗凝药相关性出血风险的因素包括抗凝治疗的强度、治疗持续时间、遗传基因多态性，也同样对老年人起作用。抗凝治疗期间与出血相关的最重要合并症包括未控制的高血压、脑血管疾病、缺血性脑卒中、胃肠道出血史，恶性肿瘤、肝病以及肾功能不全。老年人对出血导致的后果及必要治疗（如外科手术）的耐受性比年轻人要差。

现已明确，华法林所致的出血（特别是颅内出血）风险取决于抗凝药作用的强度，国际标准化比值（INR）大于 4.0 时出血风险显著增加。因此，由于华法林的治疗窗窄，在很多老年人中量效关系的个体差异大，同一患者不同营养状态下的量效关系也难以预测，所以，频繁监测 INR 很重要。这对于交通不便或不理解剂量调整的患者可能是一种负担。老人需要的剂量常比年轻人低。一项研究显示，起始剂量为每天 5mg 时会导致 70 岁以上患者中约 82％的女性和 65％的男性抗凝过度。与其他药物发生相互作用是应用华法林的另一个限制。在长期使用华法林的患者中，同时应用可能与华法林产生相互作用的药物，严重出血的风险增加 3～4.5 倍，这对于经常同时应用多种药物的老年患者来说，确实是一个具有挑战性的问题。医疗服务机构的计算机监测系统及医院和社区药房内的药物预警系统已能潜在减少华法林与其他药物之间的严重相互作用。

使用普通肝素、低分子量肝素或磺达肝癸钠抗凝，也会导致出血风险增高，因为这些药物经肾排泄，所以开具处方时需要评估肾功能。患者体重对指导药物剂量也很重要，已经有根据体重计算肝素剂量的数列图，在临床上应该使用这个数列图，以便快速达到抗凝效果，减少药物过量的风险。

抗凝药相关出血的治疗与其他出血情况相似，应该停用抗凝药物，如果需要应该给予血液制品支持治疗。华法林的抗凝作用可以口服或静脉应用维生素 K 来纠正，但是，肝合成有功能的凝血因子至少需 6～8h，因此 INR 的缩短需要更长的时间，如果患者有活动性出血应及时给予新鲜冰冻血浆。硫酸鱼精蛋白可用于中和肝素和低分子量肝素的抗凝作用，要达到足够地中和抗凝作用的效果，需要多次静脉注射或者持续静脉输注硫酸鱼精蛋白。尚无对抗磺达肝癸钠的特殊药物，但重组的活化Ⅶ因子能使异常的实验室指标恢复正常，可能对活动性出血有止血作用。在治疗剂量的抗凝药不会导致自发性出血，因此，为了明确和去除出血的原因可以进行侵袭性检查。严重出血事件过去后，仅在确定并去除出血病因、总的风险获益比仍支持抗凝治疗时，应考虑再次应

用抗凝药。

## 六、混合止血缺陷

1. 弥散性血管内凝血 弥散性血管内凝血(DIC)是以系统性激活凝血过程为特点的一种临床病理综合征,这个综合征的关键环节是凝血酶的过度产生和调节失控以及继发性纤溶反应,导致循环中纤维蛋白广泛沉积,引起微血管血栓和多脏器功能衰竭。凝血系统的进一步激活消耗血小板和凝血因子,出现出血的临床表现。患者的临床表现多种多样,可以表现为仅有无症状的实验室检查异常到严重出血和血栓等并发症。

临床上出现DIC是很重要的问题,因为DIC会使患者的死亡风险大幅增加。目前尚无单一实验能精确诊断DIC,诊断依赖于综合考虑临床表现、致病因素(表106-12)以及实验室检查(表106-13)。监测系列检查的变化趋势往往比检查结果的绝对数值更重要。可以联合应用简单、可靠、易行的实验检查项目和临床指标评分系统来筛查临床上是否出现了明显的DIC,目前正在研制诊断更早期DIC的评分系统。

表106-12 显性DIC相关的临床情况

| 诊断 | 原因 |
|---|---|
| 败血症,严重感染 | 革兰阴性和革兰阳性细菌感染<br>病毒感染<br>真菌感染<br>寄生虫感染 |
| 创伤 | 休克,低氧,脑损伤,中暑 |
| 恶性肿瘤 | 实体肿瘤,包括产黏蛋白的腺癌<br>血液学恶性肿瘤,尤其是急性早幼粒细胞白血病 |
| 产科急症 | 羊水栓塞,胎盘早剥,死胎滞留子痫 |
| 血管异常 | 大血管动脉瘤,巨大血管瘤,包括kasabach-merrit综合征 |
| 中毒 | 药物(营养药)<br>毒液-蛇和蜘蛛咬伤 |
| 免疫学 | 药物(治疗性)-肝素引起的血小板减少<br>ABO血型不合的输血 |
| 晚期肝病 | LeVeen分流术 |

表106-13 显性DIC的筛查

| |
|---|
| 血细胞计数和涂片:血小板计数的下降趋势是DIC的一个敏感指标;血涂片可能显示红细胞破碎;也可能突出DIC的病因,例如急性白血病的爆发;败血症中的中毒颗粒 |
| 止血检查:PT,aPTT,TCT的延长;因子反射性消耗和因子合成减少 |
| 纤维蛋白原:作为急性时相反应物,可能在下降前持续正常,低纤维蛋白原血症在急性脑损伤和前列腺癌及产科事件 |
| 纤维蛋白原降解产物 |

DIC的治疗是个体化过程,需要迅速识别和去除诱发素因(表106-14)。血浆、纤维蛋白原、冷冻物或血小板等的治疗效果缺乏临床试验的证据,但作为支持治疗和补充耗竭的凝血因子,上述治疗措施也被广泛接受。不应仅根据实验室检查结果来使用血浆和血制品,血浆和血制品仅用于有活动性出血或有高出血风险且必须进行侵入性操作的患者。凝血因子浓缩物如凝血酶原复合物(PCCs)通常不宜应用,因其只含有一种或少数几种凝血因子,微量的活化凝血因子可以促进血栓栓塞或加重凝血障碍。

表106-14 DIC的治疗

| |
|---|
| 去除诱发原因 |
| 支持疗法 |
| 维持氧合作用 |
| 预防酸中毒和体温过低 |
| 补充叶酸 |
| 补充维生素K |
| 血浆和血液制品 |
| 如有活动性出血、出血高风险或进行侵入性操作 |
| 抗凝治疗 |
| 慢性DIC合并纤溶亢进 |
| 纤溶抑制药 |
| 用于纤维蛋白的溶解,如血管畸形 |
| 活化的蛋白C浓缩物 |
| 在败血症中DIC的随机临床试验显示的疗效 |

已经报道肝素和低分子肝素成功应用于某些

特殊情况(如实体肿瘤相关的慢性 DIC)以及明显血栓栓塞或广泛纤维蛋白沉积的情况(如暴发性紫癜和肢端坏死),肝素对 DIC 患者重要临床结果的有益作用从未在临床试验中得到证实。

纤溶抑制药通过阻断继发性纤溶过程而发挥作用,在 DIC 时会产生不良后果,如影响组织灌注。存在强烈纤溶蛋白原分解的情况下,例如卡-梅里特(Kasabach-Merrit)综合征、血管畸形以及继发于转移性前列腺癌和急性早幼粒细胞白血病的凝血障碍,应用纤溶抑制药需要仔细斟酌。

严重败血症病人中应用三种天然抗凝药——抗凝血酶(AT)、活化蛋白 C(aPC)和组织因子途径抑制药(TFPI)的Ⅲ期临床试验已经完成,目前只证明重组人 aPC(rhaPC)对患者有有利的效果,rhaPC 已被批准用于治疗严重败血症合并两个或两个以上器官衰竭的患者。给药方法为持续静脉输注 96h,但在血小板减少($<30\times10^9$/L)的患者则要慎用,以避免颅内出血的风险。在一些小型病例研究中已证明,在无法获得 aPC 的情况下用血浆置换替代 aPC 是一个成功的策略。

2. 肝病　急性肝衰竭和终末期肝病(ESLD)会引起多种止血缺陷(表 106-15),处理老年严重肝病患者的凝血问题时需要结合出血的性质、部位和范围采取个体化措施。外科手术、血管内介入和药物等方法能有效降低门脉压力。纠正任何潜在的维生素 K 缺乏时,静脉缓慢给予维生素 K 数天是个有效的方法。

表 106-15　终末期肝病中潜在的止血缺陷

| 凝血因子合成减少 |
| --- |
| 维生素 K 缺乏:引起促凝血物质和抗凝系统的缺陷 |
| 血小板减少:继发于脾功能亢进和门脉高压 |
| 血小板功能障碍 |
| 溶解纤维的酶合成障碍 |
| 活化的凝血因子清除障碍 |
| 获得性异常纤维蛋白原血症 |
| 纤溶亢进 |

新鲜冷冻血浆(FFP)包含循环血液中除 vWF 以外所有的凝血因子和抑制物,可用于控制活动性出血,还可在侵入性操作之前应用以纠正止血缺陷。因为Ⅶ的半衰期短,需要大量的血浆才能纠正延长的 PT,因此要想达到良好的替代治疗效果,需要每 6~12 小时输入一次 FFP。可以用冷沉淀物替代纤维蛋白原。

尽管增大脾的扣留作用使血小板输注后血小板计数的增加可能要比预期的小,但对于严重血小板减少和出血患者输注血小板还是很有帮助。PCCs 是从血浆中提取的凝血因子浓缩物,它含有Ⅸ因子和浓度不等的Ⅹ、Ⅶ、Ⅱ因子和蛋白 C。PCCs 能短暂纠正维生素 K 依赖性因子缺乏,但它含有数量不等的活化凝血因子,可引起静脉血栓栓塞和 DIC 等血栓栓塞性并发症,尤其是在肝衰竭患者,因为肝衰竭时活化凝血因子的清除存在障碍。

在肝硬化活动性出血患者及正接受原位肝移植患者中,应用重组Ⅶa 因子(rfⅦa)的临床试验尚未证实 rfⅦa 对这类患者有益。纤溶抑制物如 ε-氨基己酸(EACA)和氨甲基环己酸可用于纤溶亢进的患者,它们可能对弥漫性黏膜、皮下或胃肠道出血有效,但尚无前瞻性对照研究证明这种作用。

## 七、血管性紫癜

止血参数正常的老年人会出现血管异常导致的紫癜(表 106-16)。

表 106-16　止血参数正常老年人出现紫癜的原因

| 老年性紫癜 |
| --- |
| 血管炎:结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿 |
| 类固醇过量:库兴综合征、外源性类固醇 |
| 维生素 C 缺乏 |
| 异常结缔组织功能紊乱:Ehler Danlos、弹力纤维性假黄瘤 |
| 血管的淀粉样浸润 |
| 感染:细菌、真菌 |

1. 老年性紫癜　随着老龄化进程的发展,胶原和弹力蛋白的转换发生了变化;伴随着慢性日光损伤,皮肤变薄出现前臂和手的特征性紫癜,这种良性情况给予维生素 C 是无效的。

2. 坏血病　无维生素 C 饮食一个月后,体内储存的维生素 C 就会耗尽。最初的症状包括乏力、抑郁、嗜睡。坏血病最初是在乙醇成瘾合并营

养摄入不足的人、有偏食的人及食用高度精制或纯化食物的人中发现的,食用高度精制或纯化食物的人包括吞咽困难、牙齿脱落或需要长期住护理院的老年人。最通常的表现是易损伤、关节痛或关节肿胀,疾病晚期出现出血的表现,包括累及手臂、腿、背和臀部的伴螺旋状体毛的毛囊周边出血,累及腿或躯干的"平板样瘀斑",还可出现海绵状齿龈及牙齿松动。血清抗坏血酸水平低于 2.5mg/L 即可确诊,给予维生素 C 能迅速缓解症状和体征。

3. 遗传性出血性毛细血管扩张(Osler-Weber-Rendu 综合征) HHT 是一种少见的、常难以识别的疾病,以特征性的累及口颊区、嘴唇和指端的黏膜皮肤毛细血管扩张(而非紫癜)为表现,欧洲和日本的流行病学研究显示发生率为 1∶(5000～10000)。2000 年建立了该病的诊断标准,出现下列特征中至少三个即可临床诊断:反复鼻出血、皮肤黏膜毛细血管扩张、常染色体显性遗传和内脏的动静脉畸形。毛细血管扩张是由局部非收缩性毛细血管聚集而成,破裂后长时间出血。出生时常无临床表现,随着年龄增长可出现持续鼻、口咽出血及胃肠道出血,引起慢性铁缺乏。治疗时应积极应用静脉用铁制剂,补充耗竭的铁储备。

止血的方法除激光止血外,还包括包扎、电烙术、低温手术、动脉栓塞、动脉结扎和激素治疗(雌激素)。虽然临床资料在不断增加,但是目前尚不能证明任何一种止血方法优于其他方法。

## 八、结 论

对老年患者的出血情况做出正确及时的诊断有赖于详细的病史采集、细致的全身查体和重点查体。老龄化进程本身并不引起出血倾向,但多重用药、增多的合并症和其他获得性出血危险因素会使潜在的轻微先天性疾病其他原发性疾病暴露出来。获得性血友病和 PTP 等罕见疾病主要影响老年患者,必须迅速识别这些疾病并把患者转诊给血液病专科医生。

## 参考文献


[1] Ang-Lee MK, Moss J, Chun-Su Y. Herbal medicines and perioperative care. JAMA,2001;286(2):208-216.

[2] Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiecrasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). Postgrad Med J 2003;79:18.

[3] Bernard GR, Ely EW, Wright TJ. Safety and dose relarionship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. Crit Care Med2001;29:2051-2059.

[4] Bernard GR, Vincent AL, Laterre PF, LaRosa S. Efficacy and safery of recombinant human aaivated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.

[5] British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the invesrigacion and management of idiopathic thrombocyropenic purpura in adults, childrenand pregnancy Br J Haematol. 2003;120:574-596.

[6] Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. Ballieres Clin Hematol. 1996;9:331-354.

[7] Copplestone JA. Bleeding and coagulation disorders in the elderly. Balliere's Clin Haematol 1987;1(2):559-580.

[8] Drachman JG. Inherired thrombocytopenia: when a-low platelet count does not mean ITP. Blood 2004;103:390-398.

[9] Franchini M. Acquired hemophilia A. Hematology. 2006;11 [21:119-125.

[10] Hamilron PJ, Allardyce M, Ogston D, Dawson AA, Dawson AS. The effca of ageon the coagulation system.J Clin Path.1974;27:980-982.

[11] Hay CRM, Baglin TTP, Collins PW, Hill FGH, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and factor IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Br J Haematol. 2000;111:78-90.

[12] Kujovich J. Hemostatic defects in end stage liver disease.Crit Care Clin.2005;21:563-587.

[13] Levi M. Currenc understanding of disseminated imravascular coagulation. Br J Haermatol 2004;124:567-576.

[14] Liaw PC, Weitz JI. Coagulation overview. Secrion 8. Hemarologic problems. In: Albert RK, Slutsky A,

Ranieri M, Takala J, Torres A, eds. Clinical Critical Care Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2006: 543-553.

[15] Lowe GD, Rumley A, Woodward M, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and aaivation markers: The Third Glasgow MONICA Survey I. Illuscrative reference ranges by age, sex and hormone use. Br J Haematol 1997;97:775-784.

[16] Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the rwenty-first century. J Thrombosis Haemostasis.2007;1:1349-1355.

[17] Mapp SJ, Coughlin PB. Scurvy in an otherwise well young man. Med J Aust.2006;185[6]:331-332.

[18] Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. Blood 1995;85[11]:3144-3149.

[19] Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vliet HH, Shroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand's syndrome: clinical fearures, aetioogy, pathophysiology, classification and management. Best Pract Res Clin Haematol.2001;14:401-436.

[20] Olmedo JM, Yiannias JA, Windgassen EB, Gornet MK. Scurvy: a disease almost forgotten. Int J Dermatol. 2006;45(8):909-913.

[21] Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GDO. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive prorein, and other hemostaric and inflammatory variables in men aged 60-79 years. J Thromb Haemost.2006;4:982-987.

[22] Sie P, Montague J, Blanc M, et al. Evaluation ofsome platelet parameters in a group of elderly people. Thromb Haemost.1981:45:197-199.

[23] Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. Haemophilia. 2006; 12 [Suppl 3]:8-12.

[24] Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory crireria and a scoring system for disseminared intravascular coagulation. Thromb Haemost.2001;86:1327-1330.

[25] Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 2005;327:974-977.

[26] van Genderen PJ, Michiels JJ. Acquired von Willebrand disease. Baillieres Clin Haematol 1998; 11 [2]:319-320.

[27] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol 2003; 121:535-555.

[28] Warkencin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia-from purpura to thrombosis. N Eng J Med.2007;356:891-893.

[29] Warers AH. Post-transfusion purpura. Blood Rev. 1989;3:83-87.

# 第 107 章　内分泌系统的老化和选择性内分泌疾病

原著　David A. Gruenewald, Alvin M. Matsumoto
译者　宋光耀　任路平



## 一、老年内分泌学概论

### (一)损害的稳态调节

如同其他器官一样,内分泌系统的正常老化表现为一个进行性的储备能力下降,引起对变化的环境适应能力的下降。这个稳态调节能力的下降反应在激素合成、代谢和活性的重要改变,但是这些变化在基础状态时可能是隐性的而无临床表现。事实上,很多激素和代谢物质的基础血浆浓度在正常年龄时是基本不变的。这种情况可以由空腹血糖水平说明,正常老年时的空腹血糖变化幅度很小,但是当有一个葡萄糖负荷时,健康老年人的血糖升高水平要远远高于年轻成年人。在某些情况下,老化的内分泌系统的功能由代偿性的改变维持,这种代偿表现为在一个负反馈系统中分泌一种激素以抵消另外一种激素功能的下降,或是以弥补代谢清除率的变化。例如,在很多睾酮水平位于正常范围的老年男性中,垂体黄体激素(LH)的分泌和血清 LH 水平增加(尽管多维持于正常范围)以部分弥补睾丸睾酮的分泌减少。然而,在某些情况下,衰老时的这些代偿机制在基础状态下也不足以维持正常功能。例如,与皮质醇不同,伴随着衰老,肾上腺醛固酮和脱氢表雄酮不成比例的清除率下降,引起在基础状态下与年龄相关的这些激素的血浆水平的下降。

### (二)内分泌疾病表现的改变

在老年患者的内分泌疾病呈现的临床表现是非特异的、隐匿的和不典型的。例如,甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症的老年患者可以相似地表现出一些非特异的症状,如体重减轻、疲倦、虚弱、便秘和抑郁。内分泌疾病也可以表现出一些对老年患者来说是经典的症状和体征,而与年轻患者通常所见的症状和体征相比又是不典型的。比如说,有甲状腺毒症的老年患者可能表现为感情淡漠和抑郁,并伴有精神运动性迟滞("淡漠型甲亢"),伴有糖尿病的患者可有高渗性非酮症状态,这个表现在 50 岁以下的较年轻患者中很少见(第 108、109 章)。另外,随着年龄增长,疾病表现为无可察觉症状的情况越来越多,如甲状腺功能减退及继发于甲状旁腺功能亢进症的高钙血症。最后,内分泌疾病的表现可能会被老年人往往同时并存的其他疾病或相关的治疗所改变或掩盖。例如,已有心脏疾病的患者可能由于甲状腺功能亢进症而加速出现充血性心力衰竭的恶化或心绞痛,但是医师可能会错误地将症状归因于原有心脏疾病的加重,而没有想到这些患者可能并存有甲状腺毒症。

### (三)诊断和治疗手段的变化

基于以上讨论,对于有非特异体征、症状或功能下降的老年患者应高度怀疑是否有内分泌(和其他)疾病。尽管这些疾病的存在可能只有通过常规的实验室筛查才能发现,然而,对于选择合适的无症状老年患者内分泌疾病的实验室筛查实验尚无肯定一致的意见。并且,即使是正常的老化,内分泌系统功能的改变对老年患者的诊断评估也有重要的影响。例如,几个方面可引起年龄相关的肠道钙吸收减少,包括肾 1,25-二羟维生素 D

[1,25$(OH)_2D$]产生减少和肠道对 1,25$(OH)_2D$ 的反应降低。反过来，这些维生素 D 代谢的改变和活动引起甲状旁腺素水平的升高以维持钙稳态，加上同时并存的性激素不足的效应（老年男性、女性中普遍存在的问题），这些变化可引起很多老年人需要进行骨质疏松的评估（第 117 章）。另外，不论是在老年人还是年轻人，并存的疾病、治疗和营养状态、身体组成成分的变化可以引起对内分泌疾病的判断错误。例如，血清三碘甲腺原氨酸和甲状腺素水平降低可以发生在患有系统性疾病或甲状腺功能正常（甲状腺功能正常的病态综合征 euthyroid sick syndrome）；甲状腺素水平也可在其他接受某些治疗如雌激素补充治疗的患者中升高，而给医师一种内分泌系统异常的错觉（第 108 章）。

另外一个使老年病人疾病诊断复杂化的因素是大多数内分泌实验室化验缺少随年龄调整的正常值范围。这些化验的正常值范围往往是基于健康年轻群体的化验结果。并且，大部分老化和内分泌功能的研究是横向的而不是纵向的。因为个体间变异和异质性是老化的一个重要的伴随因子，横向研究在预测某一个个体年龄相关改变的可用性上是有限的。最后，老年群体的标准研究经常会由于纳入具有年龄相关的其他并存疾病的病例而影响正确的分析。

对内分泌疾病老年患者治疗手段的变化与患有其他系统疾病的老年患者的治疗类似。第一，治疗计划的制定一定要考虑并存的其他疾病的治疗和激素药物清除率的变化，以及靶器官敏感性和效应的变化。这些因素的结果是如激素替代的干预在老年人可能会出现与年轻人不同的效应。例如，妇女健康启动中心（Women's Health Initiative）的数据提示，绝经后雌激素治疗对很多刚绝经的妇女可有一个好的收益/风险比，而在更老的妇女中冠心病事件等不良反应则多过收益。第二，为了使药物毒性风险和用药过量的风险最小化，对激素替代和药物的剂量水平一定要随老龄化清除率的改变而相应调整，力求患者应用最小的药物剂量且能达到治疗效果。第三，新的药物应该自低剂量开始，如果需要加量应逐渐加量。第四，用药方案应该定期地被评估，如果不需要应及时停药。最后，改善运动和认知功能的治疗手段对老年患者同样重要。

## 二、神经内分泌调节

### （一）神经递质和神经肽

尚无在人体直接评价人类下丘脑神经内分泌功能参数的研究。然而，对下丘脑功能的年龄相关的效应可以通过检查垂体激素脉冲式分泌的变化而间接研究，垂体激素可反映下丘脑释放和抑制激素的脉冲式分泌。人类其他的反映老龄化对下丘脑效应的指标包括应用下丘脑释放激素观察垂体激素反应、阻断终末器官负反馈的制剂（如氯米芬和美替拉酮）、刺激下丘脑/垂体激素释放的制剂[如应用低张盐水刺激抗利尿激素（ADH）分泌或精氨酸刺激生长激素（GH）分泌]。

1. *多巴胺*　由下丘脑神经元释放的多巴胺抑制垂体泌乳素分泌。反过来，泌乳素刺激下丘脑多巴胺神经元，形成一个短的负反馈环。在人类，与其他下丘脑神经递质相比，多巴胺水平的变化可更好地通过常用的方法间接观察。这是因为多巴胺是泌乳素的主要调节因子，下丘脑多巴胺活动可通过观察泌乳素脉冲式分泌而评价。脉冲式泌乳素分泌的频率不随老龄化改变，提示一个不变的脉冲发生。然而，人类随着正常老化变为相对的低泌乳素血症。并且，泌乳素分泌的生理节律在老年男性发生变化，和年轻对照组相比，在泌乳素的夜间分泌相增加减少或缺失，泌乳素脉冲的幅度减小。与年轻人相比，在老年人中多巴胺激动药甲氧氯普胺更大程度地增加了夜间泌乳素分泌，提示老年人减少的夜间泌乳素分泌相增加可能是由于随着老化多巴胺能张力增加引起。反过来，这些多巴胺能活动的年龄相关变化可能会影响其他垂体前叶激素。例如，在老年男性中，应用多巴胺前体 L-多巴后，血浆促性腺激素增加，甲状腺刺激激素（TSH）水平降低，年轻男性无此现象，提示这些激素的多巴胺能调节随衰老而改变。

2. *去甲肾上腺素*　正常老年人脑组织尸检研究表明，在中枢神经系统，去甲肾上腺素神经分布的原始部位——蓝斑的去甲肾上腺素神经元数量中度减少。然而，在正常老年病例的脑脊髓液（CSF）的去甲肾上腺素（NE）水平与年轻人相比增加，这种增加既表现在基础状态又表现在中枢

去甲肾上腺素活动刺激药育亨宾刺激后。CSF NE 被认为是由 CNS 内去甲肾上腺素神经元产生而非外周交感神经系统产生。结合老年人 CNS 的 NE 清除率未变的观察结果，这些研究提示中枢去甲肾上腺素神经元活动随老化增加。

中枢去甲肾上腺素神经元系统对垂体很多激素的分泌有重要影响，包括 GH、TSH 和 LH。因此，对于这些激素的分泌，年龄相关的中枢去甲肾上腺能张力的增加对这些激素分泌的年龄相关改变可能是一个重要的影响因素。

3. 阿片肽　内源性阿片肽被认为是一个中枢内分泌系统的重要调节子。阿片-促黑素细胞皮质素原的代谢产物是这些肽中研究最多的，包括促肾上腺皮质激素、内啡肽、促脂解激素和促黑素。例如，β-内啡肽对促性腺释放激素的分泌有张力性抑制的影响，是生殖功能的一个重要的调节因素。在老年男性，应用阿片受体激动药纳曲酮引起的 LH 水平增加小于年轻男性，并且与年轻男性不同，老年男性纳曲酮应用后无脉冲频率的增加。总之，这些观察提示，随着衰老的发生，中枢阿片肽张力下降。然而，在外周，β-内啡肽的血浆水平没受影响，基础 ACTH 的水平没变或随着衰老增加。并且，与年轻人相比，老年人血浆 ACTH、皮质醇和内啡肽对增加 CNS 胆碱能活动的药物——毒扁豆碱的反应增加，ACTH 和皮质醇对皮质醇释放激素（CRH）的反应也增加。随着老化，增加的 β-内啡肽和下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴反应可以改变其他内分泌系统的功能。

4. 褪黑素　褪黑素是在松果体产生的影响生理节律和季节生物节律的整合激素。它的合成和释放被黑暗刺激，被光线抑制。因此，褪黑素释放的昼夜节律反映了白天-黑夜的循环。这个褪黑素产生的生理节律由脑的视交叉上核的整律器控制，但是外界光线的变化可改变这个节律的周期。例如，暴露于光线中可抑制褪黑素剂量依赖模式的释放，并且通过逆转光暴露的昼夜模式，在几日内，褪黑素的昼夜节律可以相应颠倒。褪黑素具有抗促性腺激素的效应，尤其在生殖功能和交配模式具有显著季节变化的物种中效应更明显，因此褪黑素在很多物种中影响生殖系统功能。然而，即使生活在北极的人类的受孕率和垂体-性腺轴功能在冬天也会比夏天下降。下丘脑闭经的妇女褪黑素水平增加，并且有些研究者认为，高剂量褪黑素（75～300mg）与黄体酮联用可能可以作为避孕药物。

在发育和衰老的过程中，年轻婴儿的褪黑素产量微乎其微，在 3 个月至 1－3 岁，褪黑素产量明显增加，此期间夜间水平最高。在早期童年之后，褪黑素分泌逐渐减少，在 30 岁以前分泌进行性下降。在无其他混杂因素、合并症和药物治疗的情况下，与年轻健康男性相比，在年轻老年男性和女性中，夜间和 24h 褪黑素分泌水平是类似的。另外，与年轻成年人相比，老年人视交叉上核神经元的 MT1 褪黑素受体表达下降，患阿尔茨海默病的患者更明显。

人们一直知道褪黑素具有镇静效果，提示褪黑素对睡眠有作用。一个关于外源褪黑素对不同年龄人群睡眠作用的 17 个研究的 meta 分析显示，睡眠质量的几个参数有改善。在失眠的老年人中，血清褪黑素水平比年龄匹配无失眠的对照人群低，提示老年人失眠至少部分是由于褪黑素不足。老年人比年轻人往往外界光暴露显著减少，可能是引起夜间褪黑素分泌减少的一个因素。在白天增加明亮光光暴露可增加老年人的褪黑素分泌，对老年失眠患者的睡眠障碍有一定的改善作用。在老年失眠患者中，褪黑素 0.1～6mg 每天的短期应用可改善睡眠质量的一些指标。在无睡眠困扰的老年人，褪黑素在部分研究中可改善睡眠质量，在部分研究中无阳性结果。在老年人群无关于褪黑素补充治疗的长期研究。雷美替胺（Ramelteon），一个 MT1/MT2 褪黑素受体激动药，改善了具有慢性原发性失眠的老年人的睡眠质量的一些指标，并被美国食品药物委员会批准用于改善有入睡障碍困难的个体的睡眠，此药无依赖。

褪黑素是一个强效的自由基清除剂，并且研究者认为如果年龄相关的褪黑素下降被防止，衰老的退化性改变可能会被延迟。然而，其他研究者发现褪黑素的抗氧化作用只有在药理浓度时才能发生。在人类，外周血 CD4T 淋巴细胞上存在高亲和力的褪黑素受体，而血单核细胞可合成褪黑素。并且，有报道称催化褪黑素合成的 5-羟色胺-氮-乙酰转移酶的抑制可引起白介素-2（IL-2）分泌减少，应用褪黑素后可使 IL-2 分泌恢复。故

有学者认为褪黑素可能是免疫系统内分泌和旁分泌的一个调节因素。

在社区医疗机构，医师很积极地应用某些激素的补充治疗，包括褪黑素，这部分基于人们认为内源性激素水平的下降构成的分泌量不足需要替代治疗。褪黑素在美国为非处方药，很多老年人不需医师处方和建议服用褪黑素。值得注意的是，人们在药店可买到的褪黑素制剂含有1～5mg的剂量，在服用1h后血褪黑素的水平可达到夜间生理水平最大量的10～100倍，而只有服用很低剂量(0.1～0.3mg)的褪黑素时，夜间才可达到正常生理范围的血清峰值。目前为止，除了服用后有困倦外，尚无其他严重的不良反应被报道。然而，尚缺乏大规模的长期的关于褪黑素使用的研究，褪黑素补充治疗的长期风险和益处仍未可知，因此提倡褪黑素的应用尚为时过早。

**(二)阿尔茨海默病的激素变化**

阿尔茨海默病是CNS内的一个复杂的以胆碱能神经元功能损害为特征的疾病，但是其他神经递质和神经肽系统的变化也有报道。反过来，这些CNS变化和垂体、外周激素水平的改变相关。一个阿尔茨海默病患者内分泌系统的重要异常是HPA轴活动的增加，血ACTH和皮质醇水平增加，地塞米松对皮质醇的抑制作用下降，提示减少的糖皮质激素负反馈抑制。另外，对外源CRH的ACTH的反应迟钝，可能是继发于慢性增加的下丘脑CRH刺激后的垂体反应下降所致。增加的皮质醇水平和老年非痴呆人群的记忆损害有关，并且可预示继而的记忆功能下降。最后，和年轻人相比，皮质醇和ACTH对增加中枢胆碱能活动的毒扁豆碱的反应在阿尔茨海默病患者和老年人中显著增加。

这个增加的糖皮质激素背景可能在阿尔茨海默病患者的发病中起作用。现有的一个假说是，慢性增加的糖皮质激素刺激会损害介导糖皮质激素负反馈抑制HPA轴的海马神经元，从而引起阿尔茨海默病患者“糖皮质激素级联反应”的神经退化(在正常老化的大脑也有程度较少的作用)。虽然有争论，但是这个假说仍然在被积极的研究中，以解释糖皮质激素水平是否是阿尔茨海默病的一个可干预的危险因素。

很多流行病学研究提示2型糖尿病和阿尔茨海默病的发病相关。在正常生理情况下，外源胰岛素被应用于最佳剂量时，胰岛素似乎可增强记忆。然而，代谢综合征和2型糖尿病的胰岛素抵抗的存在可能和认知功能障碍和阿尔茨海默病发病率增加有关。胰岛素可能通过很多机制在阿尔茨海默病的发生发展中起作用。例如，胰岛素可通过与β-淀粉状蛋白竞争胰岛素降解酶——分解这两种肽的酶类——而减少后者的降解，增加β-淀粉状蛋白的水平，而β-淀粉状蛋白是静止血栓的主要成分。胰岛素降解酶对胰岛素有高亲和力，所以在脑内胰岛素水平增高的情况下，此酶优先降解胰岛素而非β-淀粉状蛋白，因此潜在的促进血栓的形成。另外，增加的胰岛素可能促进脑的炎症反应，这也被认为是阿尔茨海默病的发病机制之一。炎症因子如C反应蛋白和白介素-6在老年胰岛素抵抗的患者中增加，在高胰岛素-正糖钳夹试验中，外周高剂量胰岛素的应用可增加CNS内前炎症细胞因子的水平。

在阿尔茨海默病的血浆、CSF、尸检脑组织中，发现很多其他激素、激素受体、神经肽和神经递质水平也有改变。然而，通常观察到的这些变化并没有控制营养状态、药物治疗或并存疾病和抑郁等因素。CSF内NE水平在阿尔茨海默病人和正常老年人中都增加。这种增加很显然不是有NE清除率下降，而是来源于产量的增加。因为在阿尔茨海默病患者大脑蓝斑的去甲肾上腺素神经元显著丢失，这些变化提示这些患者留存的去甲肾上腺素神经元功能代偿性增加。

**(三)垂体前叶**

1. *泌乳素* 在男性和绝经后女性中，健康的衰老都与泌乳素分泌减少有关，反映在基础泌乳素分泌和脉冲式泌乳素分泌的幅度都有下降。然而，血泌乳素水平可以变化很大，在很多情况下包括应激、练习和睡觉时泌乳素分泌可增加。很多老年人的轻度的高泌乳素血症可以是几种潜在原因之一(表107-1)，包括可干扰多巴胺产生(泌乳素抑制因子)的下丘脑疾病。很多老年人常用的药物抑制多巴胺能活动、增加泌乳素水平，原发性甲状腺功能减退症增加甲状腺素释放激素(CRH)的分泌，后者可刺激泌乳素分泌。

表 107-1　老年人高泌乳素血症的原因

| | |
|---|---|
| 下丘脑疾病 | 垂体泌乳素瘤 |
| 　肿瘤 | 慢性肾衰竭 |
| 　　恶性肿瘤转移性疾病 | 慢性肝病 |
| 　　脑脊膜瘤 | 胸壁损伤 |
| 　　神经胶质瘤 | 　带状疱疹 |
| 　肉芽肿病 | 　外科手术 |
| 　　肉状瘤病 | 药物 |
| 　　肺结核 | 　酚噻嗪类 |
| 　放射 | 　西咪替丁 |
| 原发性甲状腺功能减退症 | 　阿片 |
| 垂体茎切除 | 　甲氧氯普胺 |
| 　垂体腺瘤鞍上生长 | 　雌激素 |
| 　肿瘤 | |

高泌乳素血症的临床表现大多很轻微，经常是未被认知的。高泌乳素血症引起继发性腺功能减退，可加重性功能障碍和引起男性女乳。溢乳偶尔会出现。另外，高泌乳素血症可加速年龄相关的骨丢失，这是由于泌乳素的抗促性腺作用而引起性功能减退。因此，泌乳素的检测在继发骨质疏松原因的评估中，特别是当性腺功能减退时很重要。对有高泌乳素血症的老年人的诊断流程参考图 107-1。如果排除了药物和甲状腺功能减退症所致的高泌乳素血症，应进行核磁共振扫描（MRI）以排除垂体瘤或下丘脑损害（CT 扫描敏感性远远低于 MRI）。动态的垂体试验，如 TRH 试验，对于诊断此病无价值。

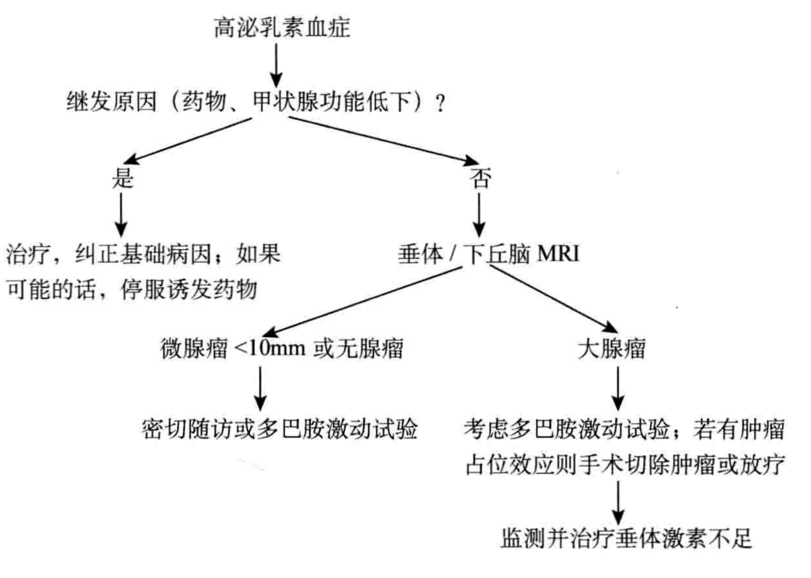



图 107-1　老年人高泌乳素血症的诊断流程

如果高泌乳素血症继发于甲状腺功能减退或药物等另一种疾病，应该纠正这些潜在的因素，如果是药物引起应尽量停药，这样泌乳素水平多可恢复正常。然而，如果病因是微腺瘤（定义为垂体肿瘤尺寸＜10mm）或特发性高泌乳素血症，治疗选择包括密切随访或应用多巴胺激动药。微腺瘤的自然发病史，特别是在老年人中尚未完全阐明，但是大部分产生泌乳素的微腺瘤是稳定的或是随时间而退化。所以，对很多患者来说，随访观察是最合适的治疗策略，当性功能障碍或骨质疏松的

额外危险因素存在时，应给予治疗。多巴胺激动药如溴隐亭或卡麦角林对大部分患者可有效地降低泌乳素水平，并使生殖系统内分泌轴功能恢复正常，但是在开始药物治疗时，通过遵循一个"小量开始，缓慢加量"的原则可使胃肠的、行为的和其他不良反应最小化。值得注意的是，高剂量的卡麦角林应用可能与瓣膜性心脏病发病风险增加有关。多不需要外科手术治疗，但是在大腺瘤（>10mm）的患者和持续的视觉损害或是不能耐受多巴胺激动药的患者，手术治疗可能是必要的。

年龄相关的其他垂体前叶激素的分泌的改变在下面在个体激素系统下、第108章（甲状腺疾病）和第46章（绝经期和中年时期健康改变）讨论。

2. 垂体瘤　尽管随着年龄增长垂体瘤发病率增加，甚至在老年患者的症状性的垂体瘤也不常见。然而，尸检得出的垂体瘤的发生率在8.5%～27%，提示这些肿瘤大多数在临床是无症状的。在老年垂体瘤中，大部分的损害是表面上无功能的腺瘤，9%～17%是分泌GH的肿瘤，4.5%～10%是泌乳素瘤。然而，很多无功能的腺瘤实际上分泌很多促性腺激素或是这些糖蛋白激素的亚单位。

非分泌肿瘤或分泌LH、滤泡刺激激素（FSH）或糖蛋白激素亚单位的肿瘤因为很少或没有激素过度分泌的症状，通常在明确诊断时已经比较大。尽管LH分泌增多偶尔会引起睾酮水平增加，但这些肿瘤的促性腺激素高分泌通常不引起过多的性腺激素分泌。这些肿瘤的临床表现多来源于肿瘤体积过大而引起的压迫症状，包括压迫视交叉引起的视觉异常、头痛、全垂体功能减退。分泌促性腺激素的垂体瘤对绝经后的妇女诊断特别困难，因为由于卵巢功能衰竭绝经后妇女的促性腺激素水平增高。对这些妇女，过度的α、LH-β和FSH-β亚单位的反应或是完整的对TRH的促性腺激素反应有助于诊断。然而，在其他疾病的神经系统影像评估时，发现垂体"偶发瘤"的情况逐渐增加，占有老年人的5%～15%。大部分患者中虽然可以看到一些内分泌或视觉异常，但多是无症状的。垂体肿瘤的诊断依靠神经影像（特别是核磁共振）。垂体大腺瘤的治疗通常需要经蝶骨减压和减积手术，同时要对垂体前叶激素功能和激素不足的替代治疗进行评估。即使当肿瘤较大并和视觉变化有关时，大的泌乳素瘤在很多患者中可以应用多巴胺激动药治疗，不过这些药物可能对老年人的效果要小于年轻人（图107-1）。对开始进行多巴胺激动药治疗的垂体瘤病人要重新评估垂体功能，这是因为一些经过药物治疗的患者垂体功能会有所恢复。

3. 垂体功能减退症和空泡蝶鞍　当垂体大腺瘤生长时，周围正常垂体组织可被损害，最终引起一个可预期的促性腺激素和GH分泌不足，随之TSH的分泌不足，最后会影响ACTH分泌。结果出现的全垂体功能减退症可以在临床上表现为一组症状，包括其直立性低血压、疲倦、性欲缺失、体重减轻、性腺功能减退、低钠血症和低血糖。很多症状是非特异的，且在无全垂体功能减退的老年人也可以有此症状，故在下诊断前要慎重考虑。引起成年人全垂体功能减退的原因总结于表107-2。

**表107-2　老年人腺垂体功能减退的原因**

| |
|---|
| 垂体腺瘤 |
| 垂体瘤放疗或外科手术后 |
| 垂体周围肿瘤（如脑脊膜瘤、神经胶质瘤、癌症脑转移） |
| 血管疾病（如垂体梗死、颈动脉动脉瘤、蛛网膜下腔出血） |
| 创伤性脑外伤（如垂体柄断裂） |
| 浸润性或肉芽肿性疾病（如淋巴细胞性垂体炎、血色沉着病、组织细胞增生症X、肉状瘤病） |
| 感染（如结核、霉菌病、脓肿） |

最初，测量清晨基础状态皮质醇和ACTH的血浆水平、总睾酮或游离睾酮（男性）、促性腺激素、游离甲状腺素和TSH、IGF-1和泌乳素的水平就足以确定是否为全垂体功能减退。测量垂体激素和靶激素浓度有利于综合评估两种激素水平的合理性。动态ACTH（替可克肽，二十四肽促

皮质素制剂的商品名）刺激试验可用于确定继发性肾上腺皮质功能减退的诊断。ACTH 和其他肾上腺功能动态试验将在“HPA 轴功能的实验室检查”中讨论（也可参考第 108 章）。

随着 CT 扫描和 MRI 的普遍应用，偶然发现的垂体占位和空泡蝶鞍同时并存的情况逐渐增多。健康年轻人和老年人的 MRI 研究发现，垂体的高度和体积随着年龄增长而减少，19％的老年人出现空泡蝶鞍。未发现垂体体积和垂体前叶激素水平有关系。原发性空泡蝶鞍的大部分病例（非源于原发的垂体肿瘤、外科手术或放射）发生在肥胖、高血压的中年妇女。临床上明显的垂体功能障碍很少见，尽管 15％以下的患者可能表现出内分泌功能障碍，包括高泌乳素血症、性腺功能减退或全垂体功能减退。然而，影像检查中偶然发现空泡蝶鞍对表面上健康的老年人的临床意义尚不明确。在这些患者中，非手术治疗比较合适，包括通过视觉检查和血清激素检测来排除亚临床垂体功能障碍和蝶鞍上部组织受累。

**（四）垂体后叶**

当血渗透压增高、动脉压下降、循环血容量减低时，下丘脑“大细胞”神经元合成的抗利尿激素（ADH）或精氨酸加压素（AVP）自垂体后叶腺神经末端释放至系统循环。另外，“小细胞”下丘脑神经元合成的 ADH 释放到下丘脑-垂体门脉循环，反过来刺激 ACTH 自垂体前叶释放。ADH 似乎与下丘脑小细胞神经元中的促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）位于同一部位。ADH 和 CRH 同时应用增大了 CRH 对 ACTH 释放的作用，提示 ADH 在应激反应中有作用。

老年人比年轻人发生脱水或水过多的风险都要高，这是年龄相关的发生在维持血容量和渗透压的系统功能改变的结果。维持血容量和渗透压的系统包括 ADH 释放、渗透压感受器、压力感受器系统、肾尿素浓度和激素反应和渴感机制。有证据表明，随着衰老会出现相对 ADH 过多的状态，和年轻人相比，基础状态 ADH 的水平可以正常或增高，而在如高张盐输注等渗透性刺激下 ADH 的释放增加，乙醇对 ADH 分泌抑制受损。并且，随着衰老，肾自由水清除率与下降的肾小球滤过率（GFR）成比例地减少。随着 GFR 的下降，近端肾小管液体重吸收增加，引起肾单位远端稀释部位的液体流量减少。综合的结果是肾的稀释能力下降，排除自由水负荷的能力下降。这个年龄相关的自由水清除率减少，以及同时存在的 ADH 相对过多和充血性心力衰竭、甲状腺功能减退和磺脲类、利尿药物治疗的概率增多，共同导致水过多和低钠血症在老年人中发生率增高。当这种情况发生时，低钠血症在虚弱的老年人中通常表现为轻微症状或无症状，但是这些个体在急性疾病出现时可能会发展出更为显著的症状性低钠血症。

与增加的 ADH 渗透压感受器敏感性增加相对，ADH 的压力性感受器的调节随着衰老而减退，引起低张和低血容量是 ADH 的反应性释放减少，循环衰竭发生率高。并且，肾对 ADH 的反应随着衰老而减退，可能是因为老年人存在慢性 ADH 水平升高，引起最大尿浓缩能力降低。随着衰老出现的醛固酮降低和增加的心房利钠激素活性会减弱肾在体液缺失情况时的保钠能力，从而增加了体循环衰竭的风险（见本章“肾素-血管紧张素-醛固酮系统”）。最后，健康的老年人受到体液缺失、高张刺激、低血容量等刺激时出现的渴感减弱、液体摄入减少进一步增加了老年人脱水的风险。有活动受限和痴呆的老年人，如在养老院的老年人，特别有出现严重脱水和高钠血症的高风险。

很多因素使老年人更倾向于发生夜间多尿，这包括与衰老相关的 ADH 昼夜节律迟钝、ADH 水平夜间增加的幅度降低和夜间血浆心房利钠多肽水平升高。阿尔茨海默病患者的循环 ADH 水平比认知完整的同龄人低，因而更倾向于发生夜间多尿。加上年龄相关的膀胱功能的改变、ADH 调节功能的退化可促进老年人发生尿失禁。老年人应用 ADH 类似物去氨基精氨酸加压素（DDAVP）可改善夜间多尿，此外，还要配合其他的一些治疗包括膀胱逼尿肌肌松药和行为疗法。

更多相关衰老对水盐调节的影响可见第 88 章。

## 三、下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA 轴）

**（一）生理学**

和其他下丘脑-垂体-终末靶器官轴相比，下丘脑-垂体-糖皮质激素功能在人类衰老相关的改变相对很小（表 107-3）。皮质醇分泌率随着衰老减低，但是这和皮质醇的代谢清除率降低相平行。

所以十分年老者的血浆基础皮质醇浓度也是不变的。和未变的皮质醇分泌一致，基础 ACTH 水平也不随衰老改变。并且 HPA 轴对刺激的糖皮质激素反应在老年人中保持良好，对外源性 ACTH 刺激的皮质醇反应未变[除了 ACTH 剂量很低时(0.06 μg)]，对美替拉酮、羊 CRH 和胰岛素诱发的低血糖的 ACTH 和皮质醇反应正常或轻度延长。ACTH 脉冲频率在老年人中未变，提示对糖皮质激素的下丘脑调节功能未变。并且，尽管与年轻人相比，老年人皮质醇节律的幅度减少以及夜间皮质醇谷值增加，ACTH 和皮质醇的昼夜节律在健康的老年人中未变。另外，和年轻人相比，老年人的皮质醇节律分泌相提前出现，谷值和峰值出现早。

表 107-3　随着衰老出现的下丘脑-垂体-糖皮质激素轴功能的改变

| ACTH 水平 | 不变 |
|---|---|
| ACTH 对 CRH 刺激的反应 | 不变 |
| 皮质醇产量 | 下降 |
| 皮质醇的血浆清除率 | 下降 |
| 血浆皮质醇水平 | 不变 |
| 皮质醇对刺激的反应 | |
| ACTH | 不变 |
| 美替拉酮，低血糖 | 不变或升高 |
| 外科应激 | 升高 |
| HPA 轴对糖皮质激素反馈的敏感性 | 下降 |

尽管仍然存在争论，但很多研究报道对应激的皮质醇反应有年龄相关的改变。在如手术等应激性刺激后，与年轻人相比，皮质醇峰值水平较高，并且高水平维持的时间较长。另外，地塞米松在老年人中抑制皮质醇分泌的效应减弱。在应用美替拉酮消除内源性皮质醇负反馈抑制的研究中，与年轻人相比，老年人在外源性皮质醇输注后的 ACTH 水平下降反应减少且延迟出现。这些研究提示随着衰老，HPA 轴对糖皮质激素负反馈抑制的敏感性下降。这个减弱的对皮质醇负反馈抑制的敏感性的临床意义尚不清楚。然而，目前认为敏感性下降引起的慢性皮质醇水平增加可能会损害下丘脑调节糖皮质激素分泌的神经元，对认知功能较重要，且进一步引起糖皮质激素高分泌的恶性循环，损害调节 HPA 负反馈抑制的调节功能。

### (二)HPA 轴功能的实验室检查

尽管糖皮质激素功能随着老化保持较好，但在老年人中某些因素可能会干扰 HPA 轴功能的实验(表 107-4)。例如，通常在尿液中测定的类固醇分泌测定随着肾损害会下降，检测结果在肌酐清除率小于 50ml/min 中的患者是不可靠的。并且，因为急性皮质醇应激反应在老年人中可能较高且持续较久，Cushing 综合征的试验应该延迟到大的应激反应如高热、创伤或外科手术后至少 48h。

表 107-4　影响老年人 Cushing 病实验室诊断的可能因素

| 试验 | 潜在的干扰因子 | 试验变化 | 评价 |
|---|---|---|---|
| 24 小时尿皮质醇 | 肾损害、留尿不全<br>留尿过多、严重营养不良、应激、慢性焦虑、酒精中毒、抑郁 | 尿皮质醇假阳性<br>尿皮质醇假阴性 | 尿皮质醇水平正常可排除 Cushing 综合征 |
| DST | 肥胖、雌激素、抗惊厥药、抑郁、酒精中毒、急性疾病 | DST 假阳性(伪 Cushing 病) | 皮质醇非抑制在老年人中较普遍(敏感性高但是特异性低) |
| 午夜唾液皮质醇测定 | 高血压、高龄、精神疾病 | 假阳性(唾液皮质醇增加) | 假阳性结果重复试验后多为正常 |
| 尿 17-羟皮质醇水平 | 药物(如苯妥英、苯巴比妥) | 尿17-羟皮质醇水平假性降低(皮质醇增多症假阴性) | |

DST. 地塞米松抑制试验

ACTH刺激试验一直被用于筛查原发或慢性继发(中枢性)肾上腺功能不足。皮质醇对250μg标准剂量的ACTH(在ACTH或替可克肽静脉一次注入后的30min、60min绝对血清皮质醇水平>20μg/dl)的反应不随衰老增长改变。用此方法评估垂体功能的合理性在于在慢性垂体疾病的患者中,内源性ACTH减少使肾上腺所受刺激不足而发生肾上腺萎缩和对外源性ACTH的低反应性。因此,基础水平或外源ACTH刺激后血清皮质醇>20μg/dl可排除肾上腺功能不足。然而,标准的ACTH刺激试验对轻度的继发肾上腺不足的敏感性较低。低剂量ACTH刺激试验(静脉注射1μgACTH,在注射后30min后测量皮质醇水平)被认为是一个更敏感的试验,但是一个meta分析表明低剂量和标准剂量ACTH试验的诊断价值相似。在ACTH刺激试验为阳性的患者,清晨8时的血浆ACTH水平可有助于区分原发性肾上腺功能不足和继发性肾上腺功能不足,高血ACTH水平提示原发性,正常或低ACTH水平提示继发性。然而,如果是边界性异常的ACTH刺激试验结果,应再进行额外的肾上腺轴动态功能试验。另外,ACTH刺激试验永远不应用于怀疑为急性或近期发生的垂体功能减退症患者,这是因为,肾上腺可能尚可对ACTH负荷出现正常的反应。在脓毒性休克的病人,在基础和ACTH后皮质醇水平(9μg/dl)之间可能有一个减少的增加幅度,这会是一个更有用的提示相对肾上腺功能不足的线索,通常和糖皮质激素治疗后改善的加压反应和死亡率相关联。

胰岛素诱导低血糖后的皮质醇反应对诊断原发或继发性肾上腺功能不足是一个很可靠的试验,但是在虚弱的老年病人中这个试验也许不太合适,因为可能会引起严重的低血糖症。对于具有正常ACTH刺激反应的患者,美替拉酮试验可用于帮助确诊可疑的继发肾上腺功能不足。美替拉酮抑制11-羟化酶,后者催化皮质醇合成的最后一步,在正常个体,ACTH分泌会增加以刺激肾上腺分泌11-羟化皮质醇。然而,口服美替拉酮可能会引起一些老年人头晕、恶心和呕吐。静脉注射美替拉酮对老年人来说可能安全性和耐受性更好。

**(三)肾上腺皮质功能亢进**

Cushing综合征是反映一组慢性糖皮质激素过多导致的症状和体征,包括中心性肥胖、蛋白分解表现在肌肉、皮肤和骨骼的效应、糖耐量异常、高血压、性腺功能减退以及妇女多毛症、痤疮(女性)。

1. *糖皮质激素治疗* 与其他年龄段的患者一样,老年人Cushing综合征最常见的病因是应用糖皮质激素类药物。糖皮质激素治疗的不良反应在老年人和年轻人患者中是相似的,但是在老年人中糖皮质激素可以引起功能上主要的不良反应(表107-5)。当必须要应用糖皮质激素治疗时,老年患者应该应用尽可能小的剂量和尽可能短的疗程,并且对剂量应经常调整和评估。在开始长期治疗之前和治疗6~12个月后,应该用双能X线吸收测量法(DXA)进行骨密度测量(图107-2)。在评估与皮质醇应用无关的骨质疏松时,对所有患者应评价可调整的危险因子、继发骨质疏松的原因、原发性甲状旁腺功能亢进症和维生素D缺乏。

一些老年人应用糖皮质激素的不良反应可通过其他干预最小化(图107-2)。例如,因为糖皮质激素会减少肠钙吸收、增加尿钙流失,每日同时服用至少1500mg元素钙和至少800~1000mg维生素D有助于使钙流失最小化。若有低25-羟维生素D水平(<32ng/ml),应给予高剂量维生素D(如骨化醇50000U),12周后重复测定25-羟维生素D水平,目标是使25-羟维生素D水平恢复正常。有时,可能需要高剂量维生素D(如骨化醇50000U每周一次或每周两次)或骨化三醇(每日0.25或0.5g)以维持维生素D充足,但是血、尿钙水平的随访是必需的。并且,尽管对骨密度的效果尚不确定,限盐(2~3g/d)和噻嗪类利尿药(如氢氯噻嗪25mg/d)对减少糖皮质激素应用时引起的高尿钙有作用。

可以考虑应用激素替代治疗来对抗糖皮质激素引起的性激素受抑。雌激素替代(如对有完整子宫的女性,每日应用0.625mg结合型雌激素和醋酸甲羟孕酮2.5~5.0mg)可能有助于服用糖皮质激素的绝经后女性,但是尚存争议。男性存在糖皮质激素诱导的或其他原因引起的性腺功能减退时应给予雄激素替代治疗(例如庚酸睾酮或

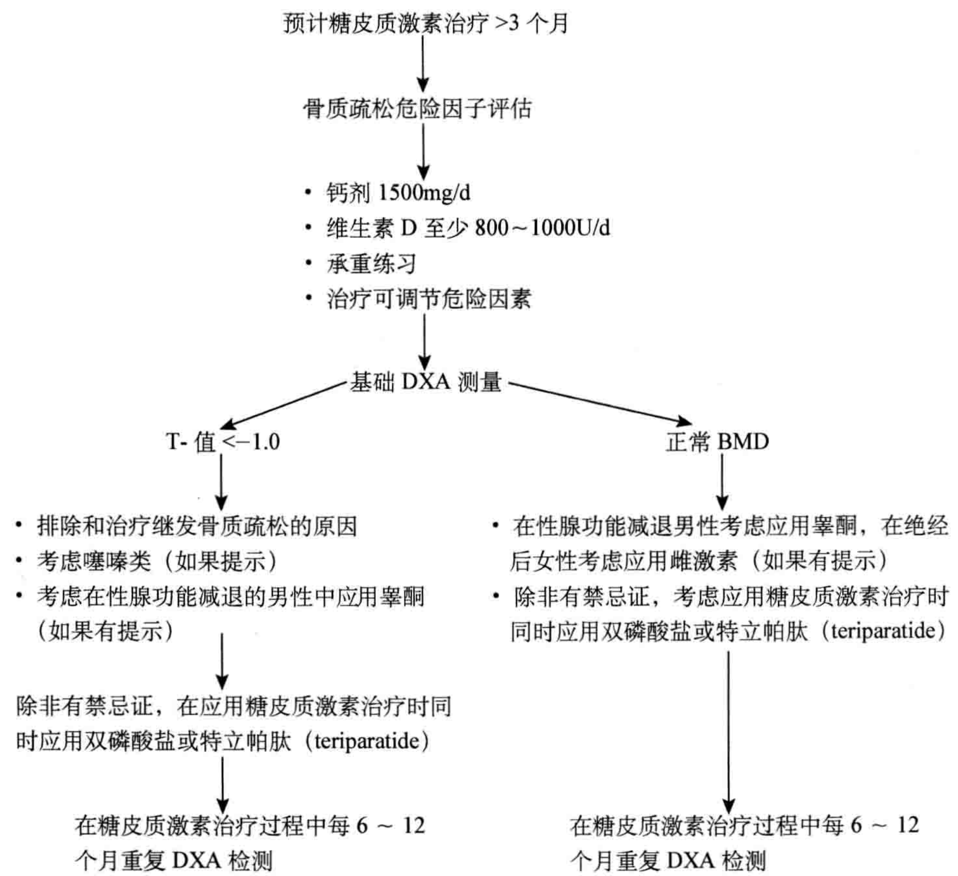



**图 107-2 糖皮质激素诱导的骨质疏松的预防和治疗。DXA. 双能 X 线骨吸收测量法；BMD. 骨矿密度**

**表 107-5 老年人应用糖皮质激素的不良反应**

| 中枢神经系统 | 心脏 |
|---|---|
| 认知损害 | 充血性心力衰竭 |
| 情绪不稳定 | 高血压 |
| 抑郁 | 胃肠道系统 |
| 精神病 | 胃溃疡 |
| 骨骼系统 | 皮肤 |
| 骨质疏松 | 脆性 |
| 骨折 | 伤口愈合不良 |
| 肌肉系统 | 视觉 |
| 近端肌肉失用性萎缩 | 白内障 |
| 虚弱 | 青光眼 |
| 水电解质 | 免疫系统 |
| 钠潴留，水肿 | 细胞介导免疫降低 |
| 低钾血症 | 感染风险增加 |
| 代谢 | 功能性的 |
| 中心性肥胖 | 移动力和活动力受损 |
| 高血糖 | 跌倒 |
| 高三酰甘油血症 | 独立性丧失 |

环戊丙酸盐，100～200mg 每两周肌内注射一次，或每日应用经皮睾酮贴布或凝胶）。尽管对性腺功能减退男性并无明显的降低骨折风险作用，但研究表明，睾酮治疗可增强骨密度、改善雄激素缺乏的其他临床表现。对于需要应用等价的等于或大于泼尼松 7.5mg/d 且持续用药三个月的患者，双膦酸盐治疗应视为一线治疗，这是因为此剂量和疗程的激素治疗可能会引起严重的骨丢失。用于防治糖皮质激素诱导的骨质疏松的双膦酸盐可增加腰椎和髋骨的骨密度，减少脊柱骨折的危险。对于治疗糖皮质激素诱发的骨质疏松，双膦酸盐在更老年的个体和有更低的骨密度 T 值的患者中的效价比已经被很好地证明。治疗选择包括阿伦膦酸盐 70mg/周（或 10mg/d）、利赛膦酸盐 35mg/周（或 5mg/d）或伊班膦酸盐 150mg/月。虽然临床效果尚未肯定，但对不能耐受口服双膦酸盐的患者可考虑给予静脉输注双膦酸盐（如唑来膦酸盐 5mg 每年注射一次）。作为有严重糖皮质激素诱导的骨质疏松患者，特立帕肽（teriparatide：重组人 PTH1-34）可以是双膦酸盐的一个替换药物，应用剂量为 20μg sc/d。然而，昂贵的费用、冷冻保存以及每日皮下注射可能使老年人不愿应用此药。降钙素（如经鼻 200U/d）可维持糖皮质激素应用患者的腰椎的骨密度，不能维持股骨颈的骨密度。然而，降钙素是一个弱的抗吸收药，有显著的快速耐药性，且其在此类患者骨折预防的效果也未被证实。

糖皮质激素诱导的肌病以髋部、股部、近端肢体的肌肉萎缩、虚弱为特征，可能引起与衰老相关的肌肉损失老年人跌倒的风险增加。对这一难题的最好的手段是使糖皮质激素的应用剂量最小化，或是如果可能的话尽量避免应用。对那些需要持续的糖皮质激素治疗不能停药的患者，可进行抵抗和耐受练习，对男性应用雄激素替代，也许可有助于预防糖皮质激素诱导的肌萎缩。然而，这些手段对于防止老年患者功能下降的有效性尚未被确定。

2. 肾上腺皮质功能亢进　Cushing 病或甲状腺肾上腺皮质功能亢进症是由垂体分泌过多 ACTH 引起，在 20－40 岁的人群中最常见。Cushing 病占年轻人群中约三分之二的内源性皮质醇过多症，而在老年人中，虽然不明确确切的发病率，但 Cushing 病是引起皮质醇过多的较少见的原因。相反，外源性 ACTH 综合征在老年人中更常见，大部分有明显的恶性肿瘤，如小细胞肺癌，有一些如患支气管类癌的患者可能临床上不易查出。由小细胞肺癌或其他快速生长的恶性肿瘤引起的外源性 ACTH 综合征的患者一般表现为恶病质和代谢失调，包括低钾血症、代谢性碱中毒和高血糖，而较少表现出中心性肥胖、高血压。产生皮质醇的腺癌在老年人中比年轻人常见。其发生率为双峰，儿童与大于 60 岁的老年人为发病高峰。虽然很多肿瘤是无功能的或不引起 Cushing 综合征的症状，但有些肿瘤可能引起严重的 Cushing 综合征，同时伴有女性男性化、盐皮质激素过多。肾上腺皮质癌多比较大（>100g），不同于良性肾上腺腺瘤（通常 10～20g 大小为 1～6cm），癌瘤多可通过触诊触及。

（1）诊断试验：如果临床可疑 Cushing 综合征，可选的诊断试验包括 24h 尿游离皮质醇、低剂量地塞米松抑制试验（DST）或测定午夜唾液腺皮质醇水平（图 107-3）。老年人低剂量地塞米松抑制试验的假阳性结果常见，即使在表面上正常的个体也可能阳性；尿游离皮质醇测定结果可能被不正确的尿样收集或是肾功能不全的存在干扰。另外，诊断试验结果也可能被其他普遍存在于老年人的情况包括肥胖、苯妥英钠等药物应用、抑郁、酒精中毒或其他并存的应激性疾病所干扰（表 107-4）。在"假 Cushing 综合征"的这些病例中，患者虽然有增加的皮质醇分泌，但保持有正常血清皮质醇的生理节律分泌，而在真正的 Cushing 综合征患者中此节律消失。在年轻和中年人群中，午夜唾液腺皮质醇水平对于鉴别真性 Cushing 综合征和假 Cushing 综合征具有很高的特异性和敏感性。然而，在老年人和无 Cushing 综合征的 2 型糖尿病中，午夜唾液腺皮质醇水平经常增高，提示在这些人群中应将诊断阈值增加。当其他基础疾病缓和时，皮质醇分泌通常可正常化。

在 Cushing 综合征诊断确立后，要同时测定血浆 ACTH 和皮质醇以确定皮质醇过多是 ACTH 依赖性还是 ACTH 非依赖性。如果 ACTH 水平不可测出或较低，皮质醇水平高，表明为 ACTH 非依赖性，提示有肾上腺肿瘤。如果 ACTH 和皮质醇水平都增高，表面为 ACTH 依

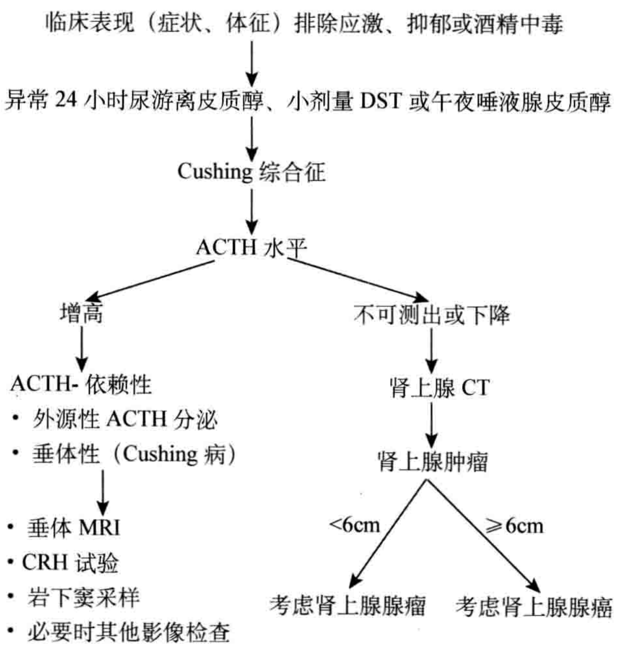



**图 107-3 对可疑 Cushing 综合征的诊断评估。ACTH. 促肾上腺皮质激素；CRH. 促肾上腺皮质激素释放激素；DST. 地塞米松抑制试验**

赖性，通常提示为垂体腺瘤（Cushing 病）或异位性 ACTH 分泌。大部分有异位性 ACTH 综合征的患者有极高的 ACTH 水平。当临床上无异位 ACTH 分泌肿瘤的特征和表现时，垂体 MRI 发现一个至少 6mm 的垂体占位并伴有 ACTH、皮质醇水平增高就足以诊断 Cushing 病。CRH 输注可区分为 ACTH 分泌和 Cushing 病；有垂体肿瘤的大部分患者将在 CRH 输注后出现皮质醇和 ACTH 水平增加，而以为 ACTH 分泌患者不出现。然而，很多 Cushing 病患者并不能严格符合 CRH 刺激试验的标准。这种情况下，应在岩下窦取静脉血样并请内分泌学专家鉴定。只有在岩下窦血样收集后除外了 Cushing 病后，才提示应通过影像学检查寻找其他部位潜在的 ACTH 分泌肿瘤。

(2)治疗：对于 Cushing 病患者，可由有经验的神经外科医生进行经蝶骨外科手术，对于不能进行外科手术的患者可选择放疗或类固醇合成抑制药酮康唑。当可能时，外科肿瘤切除对大部分功能性腺瘤或异位 ACTH 综合征为首选；对于不适于手术的患者，可以分别用氨鲁米特（aminoglutethimide）、米托坦（mitotane）或美替拉酮（metyrapone）和螺内酯（spironolactone）、依普利酮（eplerenone）减轻糖皮质激素和盐皮质激素过多表现的症状。另外，虽然在老年人中使用经验很少，但米托坦对肾上腺皮质癌手术切除后的患者可能可以延长生存率。

**（四）肾上腺皮质功能减退**

原发性肾上腺皮质功能减退在老年人比年轻人中少见，在 60 岁以上的患者首发表现为肾上腺皮质危象少于 10%。如同在年轻人中一样，肾上腺皮质功能减退的大部分病例出现在急性应激的病人，或者是长期应用糖皮质激素、肾上腺功能受抑制的患者突然停用激素时发生。自身免疫性皮质腺功能不全在老年人中少见，但是其他情况如结核、肾上腺皮质出血、恶性肿瘤转移引起的肾上腺皮质功能不全在老年人中发病率明显多于年轻人。肾上腺结核通常存有过去或现行身体其他部位结核感染的证据，可能在 X 线片或 CT 扫描中表现为大的钙化的肾上腺。肾上腺出血通常急性发病，出现于接受抗凝治疗的患者，可有恶心、呕吐、低血压、心动过速症状，CT 扫描表现为双侧肾上腺增大。肾上腺恶性肿瘤转移多出现于淋巴瘤、肺腺癌、结肠腺癌、前列腺癌，但是即使当恶性转移存在时，皮质醇分泌通常不受影响。

老年人慢性肾上腺功能减退的临床表现通常不确切、非特异，表现为体重减轻、厌食、思维混乱、虚弱和减退的功能状态等症状。检查所见包括直立性低血压、仰卧性低血压、恶病质、色素沉着；实验室检查可见低钠血症，高钾血症、氮质血症和低血糖。然而，三分之一有原发性肾上腺功能不足的老年人在最初发病时没有高钾血症，继发性肾上腺功能不足的患者没有色素沉着、高钾血症和直立性低血压。这些症状和体征在老年人中是非特异和普遍的，因此，很容易将症状归为别的原因。所以，在老年人有不断恶化的功能状态和含糊的症状时，应怀疑是否有此病。不幸的是，与年轻人相比，老年人的肾上腺皮质功能减退更容易致命，且更可能是在尸检时做出的回顾性诊断。

一旦怀疑诊断，对老年人的评估同年轻人：ACTH 试验可确定诊断。治疗也同年轻人。在原发性肾上腺功能不足和盐皮质激素缺乏较少的患者，氢化可的松的替代剂量可以提供足够的盐

皮质激素活性。然而，对于盐皮质激素功能缺失(表现为直立性低血压、电解质异常如低钾、低钠血症)的患者同时需要给予氟氢可的松，逐渐增加剂量以使电解质恢复正常。这些患者应该被密切监测以免出现高血容量负荷或高血压。在患有轻微的疾病或急性应激时，应将糖皮质激素的剂量加倍服用2～3d；而对于大手术或创伤的情况，应初始使用大剂量的氢化可的松(例如每8小时静脉注射50～100mg)。有肾上腺功能不足的病人如果出现恶心、呕吐而影响口服糖皮质激素的吸收，则应给予肠道外糖皮质激素。患者应佩戴表明为肾上腺皮质功能减退的腕环或颈环。

有肾上腺功能减退和心情抑郁、健康相关的生活质量减低的女性进行肾上腺雄激素DHEA(25～50mg/d)治疗可能会有益处，这种治疗在这类患者中可改善心情、虚弱、性欲和健康感。值得注意的是，在一个女性肾上腺皮质功能减退的DHEA替代治疗研究中，高密度脂蛋白胆固醇水平降低。DHEA在肾上腺皮质功能减退患者的长期治疗的安全性尚未确定，包括性激素依赖性肿瘤生成(见肾上腺雄激素和衰老章)。

慢性糖皮质激素治疗抑制HPA轴功能，引起ACTH刺激不足而出现肾上腺萎缩。结果是如果糖皮质激素停药可能会有持久的垂体ACTH分泌减少和肾上腺对ACTH反应的减弱。HPA轴反应的恢复变异性很大，在某些个体中可能几个月也不能恢复。老年人在皮质醇治疗撤退后可能出现肾上腺功能减退的风险更大，这有几个原因，例如，老年人可能会由于复杂的药方或相关的认知损害而突然停药或对所服用药物产生混淆。继发于糖皮质激素撤药的肾上腺功能减退的临床特征是非特异的，和原发性肾上腺功能减退的症状相似，但是研究表明，老年人很少出现盐皮质激素缺乏(直立性低血压和低钾血症)和色素沉着(与高ACTH产量增多有关)。在这样的患者比较适合进行ACTH刺激试验，那些存在持续性肾上腺功能不足的患者在大手术或应激情况时应该接受糖皮质激素治疗，直到HPA轴功能恢复正常。

**(五)肾上腺雄激素和衰老**

肾上腺皮质醇DHEA和其硫酸化形式(DHEAS)是人体血循环中最丰富的甾体类激素。DHEA和DHEAS是男性和女性性激素包括雄激素、雌二醇、孕激素和糖皮质激素的前体。DHEA和雄烯二酮结合和活化雄激素受体的作用都很弱，因此二者被认为是很弱的雄激素，为激素前体。然而，这些激素前体可能通过在组织特异性地转化为活性雄激素或雌激素的机制而发挥生理作用。

在男性，5%～30%的DHEA是睾丸源性，余下的部分在肾上腺皮质网状带合成。在女性，DHEA几乎完全产生于肾上腺皮质，而雄烯二酮和睾酮由肾上腺和卵巢两者分泌。随着衰老的出现，卵巢功能衰竭，肾上腺雄激素和雄激素前体产生也减少，总循环雄激素水平随之降低。然而，与雌激素缺乏不同，卵巢雄激素分泌可能在绝经后仍然存在，雄激素下降的过程更为渐进，一般在绝经前10年雄激素分泌开始减少。

普林斯顿共识声明(The Princeton Consensus Statement)提出了"女性雄激素缺乏综合征"的定义，包括低睾酮水平时的性欲和健康感损害症状，同时体内有正常卵巢功能或雌激素替代治疗后足够的雌激素化。这个定义在几方面被批评，首选，性欲的损害常常是多因素的而不是雄激素缺乏的一个特异的指标；另外，尽管因为女性的雄激素水平通常较低，相关研究的阐释被雄激素检测敏感性和准确性的缺乏所干扰，而对于女性的最合适的评价性功能的手段也缺少共识，但是对女性一生跨度的临床研究并未发现雄激素水平和性功能有相关性；并且，对于所有有自身损害的健康感和低雄激素循环水平的妇女的雄激素替代的风险和可行性尚存在疑问。经过双侧卵巢切除术或有肾上腺皮质功能减退的女性可能出现严重的雄激素缺乏而有性欲、精力和健康感减退的表现。在这些女性患者中，雄激素替代是可行的，以治疗患病女性严重的症状性的雄激素缺乏。另一方面，由于没有明确定义的临床综合征，没有可用的定义雄激素缺乏的反映女性一生的雄激素水平的标准数据，一个最近的内分泌协会指南(Endocrine Society guideline)不推荐应用雄激素缺乏的诊断。基于上述的讨论，雄激素替代不被推荐用于治疗绝经后女性性欲减退。

**(六)老年人脱氢表雄酮替代治疗**

啮齿类动物研究表明，DHEA应用有很多疗

效，包括免疫功能增强和预防很多疾病包括癌症、肥胖和糖尿病等。然而，这些数据对人类应用受限，因为啮齿类动物肾上腺雄激素如DHEA的产量很少，而很多这些动物研究应用的是超生理剂量的DHEA。在人类，一些流行病学研究报道了DHEA水平和总体健康的相关性。例如，DHEA水平在有活动性风湿性关节炎、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、癌症和心血管疾病的病人中降低，DHEA水平和活力与寿命成正相关。另外，高功能的老年个体比低功能的个体的DHEAS水平高。基于这些发现和随着衰老而显著下降的DHEA水平，研究者对老年人应用DHEA替代治疗的领域很有兴趣。

老年人DHEA随机对照研究未显示明确有意义的受益的证据。一个在60岁以上老年人中进行的两年试验(男性每日75mg，女性每日50mg，达到相当于年轻人正常高值的DHEA水平)未发现DHEA对于机体组分、体力或胰岛素敏感性的益处。较早的对生理剂量和超生理剂量少于1年的DHEA替代治疗的研究显示了对机体组分、糖耐量和肌肉强度等的不一致的效果。几个研究表明，骨矿密度有小的不一致的增加，但是与明确的骨质疏松治疗方法相比，其效果极小；一个在280例60—79岁的健康老年人的DHEA替代治疗研究中发现女性患者性欲有增加。然而，如上所述，雄激素替代在老年女性中应用尚存争议。几个随机、安慰剂对照研究显示健康老年人接受DHEA治疗后没有出现健康感、心情和认知的改善。DHEA替代治疗对老年人免疫功能(如对流感疫苗抗体反应或破伤风毒素疫苗注射的研究)的作用的研究无一致的结果。可能的是，老年人如抑郁或认知损害的亚组可能会受益于DHEA提单治疗，但是这些亚组尚未被确定。

到目前为止，尚未报道老年人DHEA替代治疗有明显的不良反应。DHEA在前列腺和乳房组织内被代谢为性类固醇类激素，但是PSA升高和前列腺体积增大等有害的作用未被报道。然而，按妇女健康委员会(the Women's Health Initiative)的标准，尚需进行大的长期研究以明确评估潜在的健康风险。

**(七)肾上腺肿瘤**

良性肾上腺肿瘤常见，尸检研究表明约6%的患者有良性肾上腺占位。肾上腺结节随着衰老而发病率增加，腹部CT扫描发现肾上腺“偶发瘤”的可能在20—29岁为0.2%，在大于70岁的老年人中增加到6.9%。这些大部分是肾上腺皮质腺瘤，但是肾上腺癌和嗜铬细胞瘤也偶有发生。一个大型调查报道显示4.2%的肾上腺偶发瘤是嗜铬细胞瘤。评估的目标是决定偶发瘤是否是功能性的还有良恶性的鉴别。

对有肾上腺偶发瘤的患者，要进行高血压、心悸、头痛、出汗等病史和症状的询问，如果有相应症状提示有嗜铬细胞瘤。体检发现如近端肌肉萎缩、虚弱、紫纹、骨质疏松(身高变矮)、多毛症和中心性肥胖，则提示Cushing综合征。要进行决定肿瘤是否是功能性的合适的筛查试验，包括24h尿样采集以测定总数分数的甲氧基肾上腺素和儿茶酚胺，或是血清游离甲氧基肾上腺素以排除嗜铬细胞瘤，对高血压患者，应查清晨血浆醛固酮浓度和血浆肾素活性比值。分泌雄激素的肿瘤罕见，在无临床体征和激素过多症状时，不提倡进行排除雄激素过多的内分泌筛查试验。糖皮质激素高功能的筛查试验尚存争议。很多肾上腺皮质腺瘤有功能自主性。对有肾上腺偶发瘤的57个病人(平均年龄59岁)进行两日低剂量DST筛查试验表明，12%血清皮质醇水平在5～7.8μg/dl，67%为1～5 μg/dl，仅21%不能测出皮质醇，而所有对照个体均抑制皮质醇到不可测出的范围。并且，在DST后的高皮质醇水平和肾上腺偶发瘤的大小程度、高午夜皮质醇水平和低基础ACTH水平相关。另外，高血压和肥胖在有肾上腺偶发瘤患者的发生率要显著高于一般人群。确实，大部分中年偶发瘤和低剂量DST不抑制皮质醇分泌的患者在肾上腺切除后高血压、肥胖和糖尿病控制得到改善。

这些数据提示轻微自主的糖皮质激素分泌在肾上腺皮质腺瘤中比较普遍，且这个分泌活动可能临床显著。一些专家提议应用过夜低剂量DST在肾上腺偶发瘤个体中筛查“亚临床”Cushing综合征，其后尚需排除假阳性，如果24h尿游离皮质醇、午夜唾液腺皮质醇，和(或)2日高剂量DST以及其后的血浆ACTH等试验结果为阳性，则可确诊。糖皮质激素的功能试验，如低剂量DST有较高的敏感性而特异性相对

低，因此对所有肾上腺偶发瘤进行亚临床 Cushing 综合征的筛查可引起很大部分的假阳性以及需对很多病例进行其他额外试验。并且，很多为了确诊亚临床 Cushing 综合征的试验（如 24h 尿游离皮质醇）对查出轻度高皮质醇血症缺乏足够的特异性，对这个诊断的合适的实验室标准尚无一致意见。值得注意的是，长期随访 7 年的研究表明，很多患者有自发的激素高分泌的正常化，另一些患者由无功能的腺瘤发展为亚临床激素高分泌。最后，肾上腺切除对有肾上腺腺瘤的老年人的高血压、糖尿病和肥胖治疗的长期效果尚未可知。因此，对于较年轻的患者以及有体重增长、肌力下降、骨质疏松、高血压、糖尿病和皮肤萎缩等复合症状的患者，要慎重限制皮质醇高功能筛查试验。

评估肾上腺偶发瘤的其他主要问题是对恶性风险的评估。肿瘤大小是提示风险的一个有用的指标，良性腺瘤通常为 1～6cm，腺癌通常直径大于 6cm。在一个 1004 例肾上腺偶发瘤患者的调查中，4cm 的界限对肾上腺恶性肿瘤的诊断具有最佳的敏感性，但是特异性低。成像的特征可能比尺寸对评估恶性危险更有帮助，包括非对比 CT 显像衰减（image attenuation on noncontrast CT）、造影剂加强后信号密度增强、MRI $T_2$ 加权显示高信号。尽管一个占位尺寸的增加可能提示恶性，但肿瘤切除后病理学检查发现经常为良性病变。确实，肾上腺偶发瘤的自然病史的研究提示经长期随访，大部分损害仍然在临床上无显著症状，且形态学无明显变化。某些患者可有亚临床激素高分泌，但是进展到显著高分泌的风险十分小。另外，在所有老年人中进行肾上腺偶发瘤的侵入性评估和治疗的费用会十分可观。

基于上述讨论，对于有表面上无功能肾上腺偶发瘤的大部分老年人，非手术治疗比较被认可。有明显的激素高分泌或肿瘤大于 6cm 者应进行外科手术。小于 3cm 的肿瘤可能不需要进一步的评估或随访。对于 3～6cm 的无其他提示恶性肿瘤影像学特征的损害，尽管影像学检查的意义被质疑，但可进行系列的影像学检查的随访。

## 四、交感肾上腺系统

### （一）生理学

交感神经系统（SNS）在生理稳态的调节中起重要作用，包括心血管和代谢功能。例如，心脏和血管内分布的节后交感神经元调节心排血量和动脉血压。SNS 刺激肾上腺素自肾上腺髓质释放，其后肾上腺素在心血管和能量代谢中起重要的调节作用。SNS 功能失调可能与很多年龄相关的疾病的发生发展有关，包括高血压、肥胖、充血性心力衰竭、2 型糖尿病和心搏骤停。

NE 是由节后交感神经元释放的基本的神经递质。大部分 NE 在释放后被突触前轴突或突触后轴突重新摄取，而只有一小部分进入血循环。肾上腺髓质包含将 NE 酶转化为肾上腺素的节后交感神经元，后者是这些细胞的主要分泌产物。

获得公认的是 SNS 活动随着衰老会增加。老年人基础血浆 NE 水平增高主要是由于 NE 分泌增多，另外一个次要的原因是清除率下降。并且，血浆 NE 对更重刺激如直立姿势、冷压试验、练习、握拳等的反应也随衰老而增加。与此相反，肾上腺髓质功能直到 75－80 岁之前相对是不变的。肾上腺素的清除率随着衰老增加。但是，在小于 75 岁的老年人，增加的清除率似乎被成比例的肾上腺素分泌增加所抵消，故而循环中的肾上腺素水平未变。然而，对于大于 80 岁的老年人，肾上腺素在基值和冷压试验后都增加，提示高龄对 SNS 的交感神经元和交感肾上腺髓质都有重要的影响。

尽管 SNS 张力随着衰老而增加，对肾上腺素能受体介导的刺激的生理反应一般随着衰老而下降。例如，老年人增加的 NE 水平不增加基础心率，与年轻人相比，由异丙肾上腺素刺激受体后产生的心率增加和心收缩力增强的程度随着衰老而减弱。另外，老年人对低氧等刺激显示一个降低的受体介导的变时效应，对肾上腺素能刺激的动脉血管收缩反应也下降。这个对儿茶酚胺类反应的下降似乎是受体和受体后水平同时变化的结果，包括受体数量的减少、受体亲和力下降和受体-效应解偶联。

### （二）临床表现

1. 高血压　年龄相关的高肾上腺素能状态

的临床表现可能会出现高血压。几个研究报道，随着正常衰老α肾上腺素能介导的动脉血管收缩未变。基于这些研究以及β肾上腺素能介导的血管平滑肌舒张能力下降，目前的假说是老年人易患高血压是因为相对无抗衡的α肾上腺素能张力。然而，这个假说遭到质疑，一些研究发现动脉对NE的α肾上腺素能的反应在正常老年人下降，提示随着衰老机体对升高的SNS张力有一个适当的补偿反应。与正常血压的老年人相比，不论SNS活动正常或增加，血压高的老年人显示了一个血管α肾上腺素能受体反应。

因此，可能的机制是交感SNS张力的增加和增强的α肾上腺素能受体反应共同导致老年人的原发性高血压发生。在临床实践中，阻断CNS交感物质产生或SNS介导的外周血管收缩的药物可能引起老年人直立性低血压，特别是当餐后胃肠血管舒张时容易发生。

2. 代谢综合征　一些证据提示，SNS在代谢综合征的发生发展中可能起重要作用。首先，代谢综合征中的各种组分如肥胖和高血压都和SNS活动增加有关。例如，有胰岛素抵抗、高血压和肥胖的个体表现出静息性心动过速、血浆NE水平增高、交感神经分泌NE增多以及髓质受体下调。其次，增加的交感神经张力和胰岛素敏感性的下降有关。例如，在健康个体引起静脉回流减少的实验操作可引起NE释放和外周血管收缩，以及胰岛素敏感性的下降。最后，肾上腺素能过度活动与和代谢综合征相关的终末器官损害有关。大、中动脉的膨胀程度可由交感神经张力而减少，但是久之会促进动脉硬化的发生。

基于前述，交感神经过度活动的抑制可能是一个有价值代谢综合征人群的治疗目标。这个目标可以通过坚持限制热量的饮食和体育锻炼而达到。值得注意的是，尽管中度限钠被提倡用于高血压患者，但即使是中度限钠，对有代谢综合征的患者来说，也可能会加快SNS活动和恶化胰岛素抵抗。血管紧张素转化酶抑制药和血管紧张素Ⅱ受体激动药有交感抑制作用，对有代谢综合征的患者是有效的抗高血压药物。

3. 自主神经功能不足　自主神经活动不足可能源于基础的外周神经系统功能下降，干扰SNS功能的并存疾病如糖尿病或多系统萎缩，或药物。这些情况最常见的临床表现是直立性低血压，后者定义为由卧位转为坐位或立位的3min内收缩压下降至少20mmHg，或舒张压下降至少10mmHg。另外，在更严重的病例中，脉率可能不随着血压显著下降相应地增加。其他自主神经功能不足的表现包括勃起障碍、尿失禁、便秘、胃轻瘫和无汗症。除了这些临床观察和找出潜在疾病如糖尿病外，不提倡做检查SNS功能的常规实验室检查。与自主神经功能不足相关的直立性低血压的治疗方法总结于表107-6，一般同时进行多项治疗。一种心血管或CNS不良反应较少的$\alpha_1$-受体激动药——甲氧胺福林在老年人的耐受性好于氟氢可的松。对于其他自主神经功能不足的临床表现的治疗、见第49章(性功能障碍)，第59章(失禁)和第93章(便秘)。

4. 嗜铬细胞瘤　嗜铬细胞瘤是一种罕见的肿瘤，在高血压患者中的发病率少于1%。很多病例被认为是在中青年发病，但是流行病学和尸检研究数据表明有年龄相关的发病率升高。尚不清楚是否一些尸检诊断的嗜铬细胞瘤为无功能性的无临床价值的肿瘤，或是在老年人疾病被漏诊。然而，基于前述，随着年龄对儿茶酚胺反应性的降低，可能表现为增加的肾上腺素能刺激的症状(如出汗、心悸)的缺失。并且，嗜铬细胞瘤表现出的多变症状和体征可能会误导医师，使其有“大伪装”之称。由于其他并存疾病的症状和体征使临床表现复杂化，对老年人的诊断尤其困难。因此，对老年人下此诊断要高度慎重。头痛、心悸和多汗的复合症状、难以控制的严重不明原因的高血压，或是对β受体阻滞药的血压的矛盾反应可能提示此病。

诊断的依据是患者在高血压有症状时的或24h尿总数、分数儿茶酚胺和甲氧基肾上腺素升高、或血浆甲氧基肾上腺素升高。尽管有些研究者提倡应用血游离甲氧基肾上腺素作为敏感和特异的诊断试验，但是对于应用各种试验的相对优点仍有争议。诊断的准确性可以通过多个试验而提高。值得注意的是，三环类抗抑郁药、$\alpha_1$、β肾上腺能阻滞药和钙离子拮抗药可能会引起嗜铬细胞瘤的一个或多个诊断试验的假阳性结果。影像研究对术前肿瘤的定位有益，但是不能用于诊断。

表 107-6 自主神经功能不全所致的直立性低血压的治疗

| 非药物性 |
|---|
| ·去除或减少应用引起直立性低血压的药物 |
| ·起床前摇晃双下肢数分钟 |
| ·起床或自坐位变立位前摇晃踝关节数次 |
| ·自卧位或坐位变立位时避免快速的体位改变 |
| ·避免脱水 |
| ·穿戴弹力支持袜以最大程度增加静脉回流 |
| ·放宽饮食中的摄盐量 |
| ·少食多餐以减少餐后低血压 |
| ·将床头摇至 20° |
| ·对于有长期卧床史的患者，增加每日保持坐位的时间 |
| 药物性 |
| ·氟氢可的松（盐皮质激素、血容量扩张药物） |
| ·甲氧胺福林（$\alpha_1$ 肾上腺素能受体激动药） |
| ·当需要抗高血压治疗时，具有内在拟交感神经活性的药物如 ACEI、ARB 或 β 受体阻滞药引起 OH 恶化的可能性较少 |

ACEI. 血管紧张素转化酶抑制药；ARB. 血管紧张素受体拮抗药；OH. 直立性低血压

对于老年人可切除的嗜铬细胞瘤建议外科手术治疗，因为手术可望治愈此病且药物治疗预后不佳。术前应对肿瘤进行腹部 CT 或 MRI 影像定位，对于肾上腺意外的肿瘤病灶的定位可进行$^{123}$I 或$^{131}$I-间碘苄胍（MIBG）闪烁成像定位。MIBG 闪烁成像的优点是这个复合物被肾上腺素能细胞摄取，对于一些其他生化研究不能确诊的患者可用此方法确定肿瘤占位是否为肾上腺素能的。6-[$^{18}$F]氟多潘正电子发射断层扫描对于生化和临床证据都支持嗜铬细胞瘤，而其他传统成像未能定位肿瘤的患者可能会很有价值。

一个仔细的心血管评估应在所有嗜铬细胞瘤患者术前进行。既有的冠心病或心肌病可能会影响术前用药。即使对于血压正常的患者，通常在术前也要应用 α 受体阻滞药以控制血压，并通常联用 β 受体阻滞药。然而，β 受体阻滞药应该在 α 受体阻滞后再应用，以避免由于无抗衡的 α 活动引起的血压升高。另外，嗜铬细胞瘤患者多有血浆容量减少，可进行盐水输注以扩张血容量。

有时，嗜铬细胞瘤可能表现为尿甲氧基肾上腺素和儿茶酚胺正常的肾上腺偶发瘤，MIBG 闪烁成像阴性，而在手术中肿瘤的术中行为和形态学所见提示为嗜铬细胞瘤。因此，对于这个可能性在术中进行预防措施是很重要的，包括保留动脉通路以及安排备用的静脉用硝普钠。

## 五、肾素-血管紧张素-醛固酮系统

醛固酮分泌随着衰老而减少。尽管伴随清除率的降低，但与年轻人相比，老年人的基础血浆醛固酮水平低 30%（表 107-7）。醛固酮在钠缺失或

表 107-7 年龄对水钠平衡激素调节的影响

| 项目 | 影响 |
|---|---|
| 抗利尿激素（ADH） | |
| 基础 ADH 水平 | ↑ |
| 渗透压感受器刺激后的 ADH 释放 | ↑ |
| 压力感受器刺激后的 ADH 释放 | ↓ |
| 对 ADH 的肾素反应 | ↓ |
| 醛固酮 | |
| 基础醛固酮水平 | ↓ |
| 钠缺失后的醛固酮释放 | ↓ |
| 体位变化后的醛固酮释放 | ↓ |
| ACTH 刺激后的醛固酮释放 | ↔ |
| 肾素 | |
| 血浆肾素活性 | ↓ |
| 心房利钠激素 | |
| 基础 ANH 水平 | ↑ |
| 刺激后 ANH 反应 | ↑ |

直立体位等刺激后的分泌也减少。然而，这些改变似乎并不继发于肾上腺功能降低，因为醛固酮对 ACTH 的反应未变。这些醛固酮分泌改变的基本缺陷被认为是由于血浆肾素活性的减低，肾素活性在老年人比年轻人减低 50%。活性肾素浓度降低可能是非活性形式向活性形式肾素转化减少的结果。另外，年龄相关的心房利钠多肽激素分泌的增加对醛固酮分泌也有直接的或通过抑制肾素分泌、血浆肾素活性和血管紧张素Ⅱ的间接抑制作用。更多关于衰老对水盐调节的作用见第 88 章。

随着衰老而降低的醛固酮水平所引起的临床表现是患者易于出现肾钠浪费，同时伴有渴感减退、肾对 ADH 反应降低，这些进一步增加了老年患者血循环衰竭和脱水的风险。并且，这种相对的低肾素低醛固酮状态增加了患者低钾血症的风险，特别是有糖尿病和肾功能不全的病人（表 107-8）。醛固酮拮抗药、β 受体阻滞药、非甾体类抗炎药或肝素的应用可能会引起这些患者危及生命的低钾血症。

**表 107-8 老年人高钾血症的危险因素**

| |
|---|
| 糖尿病 |
| 肾功能不全或肾衰竭 |
| 血容量不足 |
| 肾上腺功能不全 |
| 酸中毒 |
| 药物 |
| 　醛固酮拮抗药（螺内酯、依普利酮） |
| 　钠通道拮抗药（保钾利尿药：氨苯蝶啶、阿米洛利） |
| 　甲氧氨苯蝶啶-磺胺甲基异戊唑 |
| 　血管紧张素转化酶抑制药 |
| 　β-肾上腺素能阻滞药 |
| 　非甾体类抗炎药 |
| 含钾盐类替代剂 |
| 导致细胞快速释放钾离子的组织损伤 |
| 　挤压伤 |
| 　肿瘤溶解综合征 |
| 　溶血 |

* 多个因子，包括胰岛素不足、肾功能不全、低肾素低醛固酮血症、Ⅳ型肾小管酸中毒和血管紧张转化酶抑制药

## 六、生长激素轴

### （一）生理学

垂体的 GH 分泌由下丘脑生长激素释放激素（GHRH）和生长抑素调节。这两种肽类激素对 GH 分泌起相反的作用，GH 由垂体腹侧细胞（pituitary somatotropes）分泌，GHRH 刺激 GH 分泌，生长抑素抑制 GH 分泌。在人类，GH 分泌似乎主要由脉冲式 GHRH 分泌控制。GH 刺激肝或其他外周组织分泌胰岛素样生长因子（IGF-1 或生长介素 C）介导了 GH 的主要生理作用。并且，IGF-1 在垂体水平对 GH 有直接负反馈抑制作用，也间接增加生长抑素分泌。大部分 IGF-1 在血循环中与 IGF 结合蛋白-3（IGFBP-3）或 IGFBP-5 结合而以复合物的形式存在。IGFBPs 共同协同调节血循环中的 IGF-1 水平。另外，IGFBPs 似乎既抑制又刺激 IGF-1 介导的生物效应，在某些情况下，它们可能独立于 IGF-1 发挥作用。相应于脉冲式 GHRH 分泌，GH 的分泌也是脉冲式的。除了睡眠中前几个小时、餐后、运动后或无明显原因的某些情况下出现的几个脉冲外，GH 一般在血循环中的水平是很低的。在年轻成年男性，大部分的 GH 在入睡后的 4h 内分泌，大幅的脉冲出现在慢波睡眠中，而 IGF-1 在 24h 中的水平保持恒定。相反，年轻女性有多个 GH 分泌相，白天 GH 的分泌基础水平高，而夜间 GH 分泌相对低。

GH 分泌受很多因素影响，包括其他神经递质、神经肽、药物、激素影响和血糖水平、肥胖程度、睡眠、运动等生理状态。例如，神经递质多巴胺和 CNS 活性多巴胺能激动药如溴隐亭对 GH 释放有刺激作用。并且，其他刺激（包括运动、应激、低血糖和精氨酸）释放 GH 的作用被认为有肾上腺能刺激介导。雌激素刺激 GH 释放，绝经前的妇女运动、精氨酸刺激或胰岛素诱发的低血糖状态时与年龄匹配的男性相比，有较高峰值的 GH 水平。相反，GH 分泌在长期应用糖皮质激素的个体中被抑制。高血糖使 GH 分泌水平和 GH 对 GHRH 的反应降低。相似地，肥胖的个体与非肥胖个体相比，尽管 IGF-1 水平一般在正常范围，自发 GH 分泌降低，对药理性刺激的 GH 的分泌反应也降低。GH 水平在运动时快速升

高，并且有间接的证据表明规律的练习可长期增强 GH 分泌。

**(二)年龄效应**

GH 分泌在青春期达到最高水平，其后随年龄增长 GH 分泌逐渐进行性下降。成年男性的 GH 分泌每 10 年下降约 14%，如此到 70—80 岁时，几乎 50%的个体在一日 24h 间基本无显著的 GH 分泌。血浆 IGF-1 水平每 10 年相应降低 7%～13%，至 70—80 岁时，约 40%的个体血浆 IGF-1 水平相当于 GH 缺乏儿童的 IGF-1 水平。

总之，这些 GH 垂体分泌水平和 IGF-1 循环水平的降低经常被称为生长暂停(somatopause)。年龄相关的 GH 产量的降低似乎主要是由于下丘脑 GHRH 分泌的减少以及下丘脑生长抑素释放增加引起，而不是由于垂体对 GHRH 反应降低。相应的，GH 分泌和 IGF-1 水平可被外源性 GHRH 应用而正常化。在老年人无睡眠质量变化时，仅是可以部分地逆转年龄相关的 GH 分泌减少，提示生活方式的调节可能可以增加老年人内源性 GH 分泌。

**(三)患下丘脑垂体疾病成年人的生长激素不足**

在患下丘脑垂体疾病 GH 缺乏的成年人，即使其他激素包括甲状腺激素、皮质醇和性激素替代治疗重组，生长激素缺乏可引起相关的一组表现：机体去脂肪体重减少、肌肉强度下降、练习能力下降、生理健康感减少、胰岛素抵抗、总脂增加、表示脂肪分布的腰臀比值增加、骨密度降低、脂质代谢失调、心血管疾病所致的死亡率增加等。这些表现中很多可以通过每日皮下应用一种重组人 GH 药物改善或纠正。美国对垂体功能低下、GH 不足成年人的 GH 替代治疗是获准的。在几个持续 10 年的小型临床试验中显示，心功能、肌肉强度、身体组成、骨密度、代谢指数和健康相关的生活质量均被改善，并且治疗多被耐受。GH 治疗在垂体功能减退的成年人中最常见的不良反应是水钠潴留、关节痛、肌痛和腕管综合征。这种情况最常见于年老的或肥胖的患者，更常见于治疗中 IGF-1 增加最多的患者。然而，这些症状通常在治疗过程中自发缓解，或是随治疗终止而消失。在一个 7 年期的研究中，胰岛素敏感性随 GH 治疗短期内会进一步下降，但是随持续治疗会逐渐恢复到基础水平。目前，无证据表明 GH 治疗会增加成年人糖尿病的发病率。并且，GH 治疗 3 年以上的患者的糖基化血红蛋白和血清三酰甘油水平往往下降。回顾性研究报道，垂体瘤患者的肿瘤和癌症相关死亡率增加，尽管目前尚不清楚这些结果是否反映了固有的遗传风险、调查增加或是治疗的效应。

临床上出现多发性垂体激素缺乏的成年人提示有 GH 缺乏的诊断，且应该对任何有下丘脑垂体疾病病史的患者进行怀疑。然而，区分器质性 GH 不足的老年人和 GH 分泌年龄相关的减少的诊断方法尚未完全明确。并且，GH 功能的评估多被很多临床存在的其他情况复杂化，如同时需进行的 GH 刺激试验、多数实验室的正常数据的不足、检测方法的限制、已经缺少合适的年龄匹配的诊断试验的正常值等。因为 GH 是周期性分泌的，静态 GH 水平不适合用于诊断。尽管 IGF-1 水平低于年龄匹配的正常值范围可提示 GH 不足，IGF-1 水平随着正常衰老下降，对于大于 40 岁的成年人来说并不是一个反映继发于垂体疾病的 GH 不足的可靠指标。IGF-1 水平正常不能排除任何年龄的 GH 不足的诊断。胰岛素耐受试验被认为是反映成年人 GH 不足的最可靠实验，但是这个实验对于有缺血性心脏病的患者是危险的。精氨酸诱导的 GH 分泌不随正常衰老改变，因此精氨酸/GHRH 刺激试验被认为是一个区分继发于垂体功能不足的 GH 缺乏和正常年龄相关的 GH 分泌减少的较安全可靠的实验。对可疑 GH 不足的有下丘脑诱因的患者，应单独使用精氨酸而不应用 GHRH 以避免假阳性结果，这是因为 GHRH 可直接刺激垂体。在轻度垂体功能不足的成年人，例如两个或较少的垂体激素分泌不足的病人，建议应用两个单独的刺激试验确定是否有 GH 分泌不足。

与较年轻的成年人一样，垂体功能减退相关的 GH 缺乏的老年人也可从 GH 替代治疗获益，并且生化指标更加异常和临床表现更加严重的患者更可能从 GH 替代中获益。在前瞻性的队列研究中，年龄大于 65 岁的 GH 缺乏患者在接受 GH 替代治疗至少 12 个月后，患者的下列指标明显改善：膝关节灵活性/伸展性、手握力、总和低密度脂蛋白胆固醇水平、腰臀比、葡萄糖稳态无明显

损害的生活质量指标等改善。GH 不足老年人的替代治疗剂量低于年轻人。在一个研究中，每日 0.5mgGH 剂量引起 50%老年个体 IGF-1 水平增加，25%个体出现不良反应。大部分老年患者的 IGF-1 水平可维持在 0.17～0.33 的正常范围内。相反，年轻患者可能需要每日剂量 1mg。应低剂量(例如每日 0.1～0.2mg)开始治疗，根据临床和生化指标的反应每隔一个月或两个月逐渐加量。优化调节 GH 替代治疗的剂量，保持血 IGF-1 水平在成年人正常范围，同时使腕管综合征、关节痛、水钠潴留、男性女乳等不良反应最小化。有活动性恶性肿瘤的患者不应接受 GH 替代治疗。另外值得注意的是，GH 治疗价格昂贵、药源有限，且每日需要皮下注射，因而可能限制了 GH 对老年群体的使用。目前正在研制长效 GHRH 类似物和 GH 促分泌物用于治疗成年人 GH 不足，这样可增加老年 GH 不足患者的治疗选择。

**(四)无下丘脑垂体疾病老年人的生长激素替代治疗**

正常衰老相关的身体组分变化与 GH 不足的年轻患者的表现相似，包括肌肉块减少、肌肉强度下降、骨密度降低和脂肪组织增加。反过来，减少的肌肉强度和骨密度增加了老年人跌倒和骨折的风险。这些观察提示和衰老(生长暂停 somatopause)相关的 GH 分泌减少可能与身体组成的变化和老年人脆弱性增加有关，临床上 GH 替代治疗、GHRH 或促 GH 分泌类似物治疗可能对防治和逆转这些年龄相关改变有用。

自从由 Rudman 等首次发表的研究报道短期 GH 替代治疗对老年男性的身体组分有潜在有益的改变后，GH 作为一个“抗衰老”激素引起了研究者很大的兴趣。据估计，2004 年在美国，为抗衰老而应用 GH 的就有 20 000～30 000 例个体，世界范围内三分之一的 GH 处方用于抗衰老，而此用途尚不属于被批准的用途中。目前对于 GH 用于防止衰老相关改变的作用仍有争议，事实上，在美国应用 GH 防止衰老的处方是违法的。

一个 2007 年的对 GH 为期 1 年替代治疗的随机对照试验的系统回顾表明，与应用安慰剂的老年人相比，接受 GH 治疗的实验组老年人脂肪组织减少、去脂体重增加。这些对身体成分有益的作用主要表现在男性，这可能反映了既往研究的发现，即女性较男性需要更大剂量更长疗程的 GH 治疗才能获得 GH 替代治疗的生理作用。尽管接受 6 个月生理剂量 GH 治疗的男性身体组成有改善(去脂体重增加，脂肪组织减少)，但肌肉强度、耐力和功能状态未有改善。GH 替代治疗有减少血清总胆固醇的倾向，但是骨矿密度和其他血脂水平无显著变化。接受 GH 治疗的老年个体更可能发生外周水肿、腕管综合征、关节痛和男性女乳。接受 GH 治疗的患者更倾向于发生空腹血糖受损和 2 型糖尿病，但是无显著差异。因为研究对象的研究时间有限和规模较小，GH 治疗对癌症和死亡无明显影响。总之，无明显证据证明 GH 替代治疗改善健康老年人的其他相关指标，包括强度、功能或生活质量。基于较小的临床益处和不良反应发生率高，GH 替代治疗不被推荐用于健康老年人的抗衰老用途。

## 七、下丘脑-垂体-睾丸轴

**(一)年龄效应**

随着衰老，男性生殖功能发生显著的年龄相关的改变，包括性活动减少、性欲减退和生育率降低。然而，与绝经期妇女的相对快速、彻底性腺功能丢失相比，老年男性的睾丸功能发生是渐进的，个体间差异显著，且经常不引起严重的性腺功能低下。很多健康老年男性显示出一定程度的睾丸功能衰竭，表现为总的和游离的有生物活性的睾酮水平下降、睾酮对外源性促性腺激素反应降低、每日生精量减少以及血促性腺激素水平增高(图 107-4)。群体居住的老年男性表现出明显的睾丸功能衰竭，总睾丸水平低于正常，并且有雄激素不足的症状包括潮热、性欲减退和男性女乳。然而，老年男性更常见的是轻度下降的睾酮水平和相对非特异的症状如阳痿、性欲确实、骨量减少和肌肉无力。相反，虚弱的老年男性更常见比较显著的睾酮不足。例如，在养老院的男性居民有 45%的睾酮水平位于性腺功能减退范围。

几个因素对衰老相关的睾酮水平降低有作用(表 107-9)。第一，睾丸睾酮产量随着衰老而显著下降，表现为衰老睾丸的间质细胞的数量和体积减小。这种睾酮产生能力的降低可能在疾病或其他应激时表现出更严重和持久的睾丸水平降低。第二，老年男性的睾酮产生率和代谢清除率

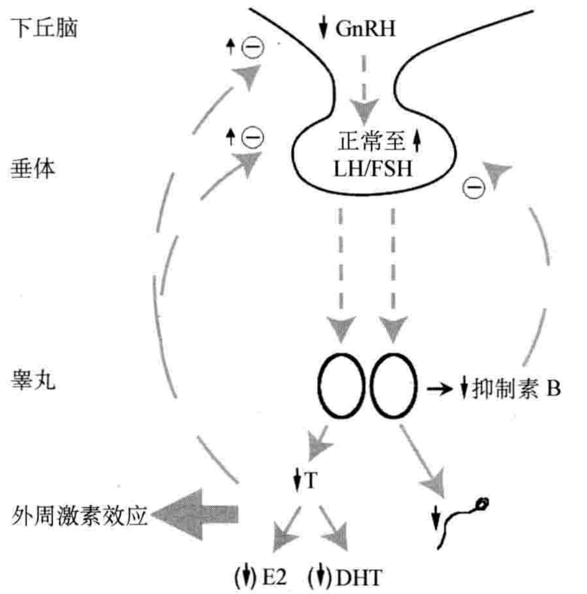



**图 107-4　男性下丘脑-垂体-性腺轴功能的年龄相关改变**

GnRH. 促性腺激素释放激素；LH. 黄体生成素；FSH. 滤泡刺激激素；E2. 雌二醇；DHT. 双氢睾酮。箭头代表随着衰老的变化方向

都降低，但是与肾上腺皮质醇分泌和代谢相比，睾酮产量的降低不能完全被清除率减少抵消。第三，年轻人所见的睾酮水平正常的生物节律变化（早晨水平最高）随着衰老而消失，引起血清睾酮浓度减少。第四，主要睾酮结合蛋白的浓度——性激素结合球蛋白（SHBG）——随着衰老增加，因此，血游离或非-SHBG-结合（具有生物活性的）睾酮浓度比总睾酮水平随衰老下降的幅度更大。最后，睾丸功能的损害和老年男性常伴随的疾病、药物、营养不良有关。然而，性腺功能低下并不在所有老年男性中出现，很多大于 80 岁的健康男性睾酮水平仍维持于正常年轻成年人的范围内。

除了这些睾丸功能不足外，下丘脑/垂体对睾丸功能的调节也随着衰老而损害。尽管促性腺激素水平随着衰老而增加，但他们通常保持在正常范围内，低睾酮水平和正常促性腺激素水平的激素谱与年龄相关的继发性腺功能低下是一致的。即使在 FSH、LH 水平升高的男性中，与存在睾酮水平相似减少的年轻男性相比，老年男性促性腺激素的增加程度有时不恰当地低，而 FSH 水平常高于 LH 水平。并且，放免反应的具生物活性的

**表 107-9　下丘脑-垂体-睾丸轴共鞥的年龄相关变化**

| 激素和结合球蛋白的循环水平 | |
|---|---|
| ●总 T | ↓ |
| ●游离/生物活性 T | ↓ |
| ●SHBG | ↑（通常在正常范围） |
| ●总 E2 | → |
| ●游离 E2 | →/↓ |
| ●总 DHT | →/↑ |
| ●游离 DHT | →/↓ |
| ●抑制素 B | ↓ |
| ●LH | →/↓（通常在正常范围） |
| ●FSH | →/↑（可能维持在在正常范围） |
| 其他男性生殖功能的参数 | |
| ●LH 刺激后的睾丸 T 产量 | ↓ |
| ●每日精子产量 | ↓ |
| ●受精率 | → |
| ●生物活性/免疫反应 LH | ↓ |
| ●生物活性/免疫反应 FSH | ↓ |
| ●促性腺激素对 GnRH 的反应 | → |
| ●LH 脉冲频率 | ↓ |

LH 和 FSH 比例在老年人中降低，提示放射免疫法测定的促性腺水平可能低估了促性腺激素不足的程度。最后，健康老年男性 LH 和 FSH 对外源的持续脉冲 GnRH 反应未变，但是与年轻男性相比，LH 脉冲频率（下丘脑 GnRH 脉冲产生活动的反应指标）不恰当地正常或降低。基于以上这些证据，年龄相关的性腺功能低下似乎是睾丸和下丘脑功能失调综合的后果。

年龄相关的睾丸雄激素产量下降（常被称为“迟发性性腺功能减退”“老年男性部分雄激素不足”或“男性更年期”）的生理意义是不确定的。然而，当随着衰老雄激素水平下降时，雄激素依赖的身体组织发生了各种功能性改变。睾丸支持细胞的数量、曲精小管的体积、日精子生成量等有明显的年龄相关的减少，睾丸体积也有一定程度地减

小。在控制了老年人增加的射精间隔的研究中，精子浓度随着衰老无改变，但是老年男性射精量减少、精子活动度降低，且异常精子百分率增加。然而，大部分老年人的这些参数在正常范围内。离体试验表明，老年人精子受精率正常。男性生育率随着衰老降低，可能是由于性行为的减少和性功能异常所致。随着衰老而引起性欲减退和性行为减少的原因是多方面的，包括糖尿病、阴茎的血管或神经病变、药物和抑郁等(第 49 章)。睾酮和其他雄激素对于男性正常身体组成包括骨密度、肌肉块、肌肉强度和脂肪分布等的维持有重要作用。骨密度在男性随衰老而进行性下降，男性性腺功能低下与早发骨质疏松和骨折率增加也有相关性。另外，较年轻的性腺功能低下男性显示过多的腹部脂肪和去脂体重减少，用睾酮替代治疗可以逆转，并且超生理剂量的睾酮可增加健康年轻男性的肌肉强度和去脂体重。睾酮替代治疗不仅可用于治疗老年男性的下丘脑-垂体-睾丸轴病理性疾病所致的直接性腺功能低下，也可用于改善具有年龄相关性低睾酮水平的老年男性的身体组成、性功能和整体健康感。关于雄激素在评估和治疗老年男性勃起功能障碍的作用以及老年男性睾酮替代治疗的益处和风险参见第 49 章。

### (二)性腺功能减低的实验室诊断

老年男性性腺功能减低的症状和体征包括精力、性欲减退、心情抑郁、勃起功能障碍、肥胖和腹型肥胖增加、去脂体重和肌肉块、肌肉强度、骨密度下降、客观认知功能减退(如空间认知力、视觉和语言记忆)、轻度失眠和主观健康感受损。然而，这些临床表现在老年男性中常见而非特异，其他常见的年龄相关的病态情况也可有类似症状。因此，诊断性腺功能低下需要症状、体征存在的同时还有实验室证据。目前已出现可能作为诊断雄激素缺乏的筛查工具的调查问卷，但是这些问卷对于鉴别是否需要实验室评估尚缺乏足够的特异性。

目前，尚无临床有用的反映雄激素活性的生化标志，睾酮不足的实验室诊断主要依靠血循环睾酮浓度降低。如前所述，因为 SHBG 水平随着衰老增加，总睾酮测定可能不能充分反映年龄相关的生物活性睾酮的降低。因此，具有和雄激素缺乏一致症状和体征的老年男性应使用准确和可靠的检测手段评估游离或具生物活性的睾酮水平(非 SHBG 结合的)，例如应用平衡透析法测定游离睾酮或通过总睾酮和 SHBG 的差值计算等。应用直接类似物放免测定法检测游离睾酮的方法不能准确、可靠地测定游离睾酮，因此不被推荐。因为睾酮水平具有相当的生物和检测的变异性，当测量值低于正常时应重复检测以确认。应在可引起低睾酮水平的可逆性原因纠正后才可测定睾酮，这些可逆性因素包括急性疾病和营养不良等情况，糖皮质激素或阿片类药物也引起睾酮降低，如果可能应在停药后再测定血睾酮水平。

对有可疑性腺功能低下的男性的实验室评估包括测定血清 LH、FSH 水平，以区分原发性(睾丸性)和继发性(下丘脑/垂体)性腺功能低下，如果促性腺激素处于正常低限或低于正常，同时伴有睾酮水平降低，应测定泌乳素水平。高泌乳素血症抑制下丘脑 GnRH 分泌，引起 LH 和 FSH 分泌减少，可能提示垂体腺瘤或下丘脑疾病的存在。对存在低血睾酮、低或不适当正常的促性腺激素水平的可疑的继发性性腺低功患者，应进行进一步的研究，包括垂体 MRI 影像检查，其他垂体激素如 GH、甲状腺激素水平的测定以及 ACTH 刺激试验。并且，对性腺功能低下男性应进行骨密度测定，以评估是否有无症状性骨质疏松。

## 参考文献

[1] Arlt W.Androgen therapy in women.Eur J Endocrinol.2006;154:1.

[2] Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.J Clin Endocrinol Metab.2006;91:1995.

[3] Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al.Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev.2005;9:41.

[4] Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease

pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. Curr Alzheimer Res. 2007; 4: 147.

[5] Dorin, RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med. 2003; 139: 194.

[6] Hodak SP, Verbalis JG. Abnormalities of water homeostasis in aging. Endocrinol Metab Clin N Am. 2005; 34: 1031.

[7] Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev. 2005; 26: 833.

[8] Klee GG, Heser DW. Techniques to measure testosterone in the elderly. Mayo Clin Proc. 2000; 75: S19.

[9] Kudva YC, Sawka AM, Young WF, Jr. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 4533.

[10] Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med. 2007; 146: 104.

[11] Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1073: 405.

[12] Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Trends Endocrinol Metab. 2006; 17: 144.

[13] Miller M. Nocturnal polyuria in older people: pathophysiology and clinical implications. J Am Geriatr Soc. 2000; 48: 1321.

[14] Minniti G, Esposito V, Piccirilli M, et al. Diagnosis and management of pituitary tumours in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. Eur J Endocrinol. 2005; 153: 723.

[15] Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 1621.

[16] Supiano MA, Hogikyan RV, Sidani MA, et al. Sympathetic nervous system activity and alpha-adrenergic responsiveness in older hypertensive humans. Am J Physiol. 1999; 276: E519.

[17] Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007; 356: 601.

# 第108章 甲状腺疾病

原著 Jerome M. Hershman, Sima Hassani, Mary H. Samuels

译者 李 华



甲状腺疾病是老年人群中常见、难以鉴别且经常被忽略的一类疾病。甲状腺疾病的临床表现可能是隐匿的，表现为其他疾病或正常衰老过程的非特异性的症状和体征。甲状腺功能测定结果会被其他共存的急慢性疾病所干扰，也可能会受某些药物的影响。本章节描述了老年人群中最常见的几类甲状腺疾病。

## 一、老年甲状腺解剖生理特点

1. *解剖特点* 甲状腺是人体最大的内分泌器官，在成年人重12～20g。随着衰老所发生的甲状腺结构和功能的变化还存在争议。一些研究者认为没有大小和重量的变化，一些研究者发现70岁后甲状腺较正常增大一倍，而另有报道表明甲状腺历经萎缩、纤维化和重量减轻等过程。伴随逐渐老化甲状腺也更易出现结节，纤维变性和淋巴细胞浸润也增加。尽管有这些变化，绝大多数的老年人甲状腺功能依然得以维持。但是由于老年人的颈椎后凸、肥胖或慢性肺部疾病，对甲状腺大小的估量和触诊可能更困难。

2. *生理特点* 碘是甲状腺激素合成的一种重要底物，它主要从食物中吸收，以无机碘化物的形式进入血液循环，分布在细胞外液、唾液、乳汁和胃分泌液中。在美国，平均每天碘摄取量约250μg。24h尿碘测定是食物碘吸收的一个指标。

体内的碘化物一般在甲状腺浓集或者从血浆经肾清除。与肾相比，甲状腺是一个更加能竞争血浆碘化物的器官。与肾对碘离子的亲和性不同，甲状腺根据甲状腺激素合成的变化来调节碘化物进入甲状腺组织的速率。碘化物从血浆至滤泡细胞的主动转运通过滤泡细胞细胞膜上的一种转运蛋白——钠-碘同向转运体进行。由于甲状腺摄取和肾的快速清除，细胞外液的碘化物浓度通常很低。

表108-1概述了年龄对甲状腺功能的影响。随着年龄的增长，肾和甲状腺清除碘化物的速率下降。从以24h甲状腺放射性碘摄取率估计的甲状腺碘化物清除率来看，在60岁后的甲状腺功能正常的受试者数量逐渐减少。在大于80岁的受试者尿碘排泄也显著减少。

**表108-1 甲状腺生理与年龄相关的变化**

| | |
|---|---|
| 肾碘化物清除率↓ | 血清TBG浓度↔ |
| 甲状腺碘化物清除率↓ | $T_3$浓度↓ |
| $TT_4$产生率↓ | $rT_3$浓度↑ |
| $T_4$降解率↓ | TSH对TRH的反应↑↔↓ |
| 血清$T_4$浓度↔ | TSH昼夜变异↓↓ |

↓. 下降；↑. 增加；↔. 无变化

在甲状腺细胞，碘化物被过氧化物酶氧化，并且与甲状腺球蛋白上的酪氨酸结合形成甲状腺激素前体一碘酪氨酸（MIT）和二碘酪氨酸（DIT）。在巨大的甲状腺球蛋白分子内，MIT和DIT偶联形成甲状腺素（$T_4$）和三碘甲状腺原氨酸（$T_3$）。它们在血浆主要的结合蛋白是甲状腺素结合球蛋白（TBG），它结合大约70%的$T_4$和$T_3$。其他的结合蛋白有甲状腺素运载蛋白和白蛋白。仅0.02%的$T_4$和0.3%的$T_3$是游离并有代谢活性的，因为只有游离的激素才能快速进入细胞。总$T_4$和$T_3$浓度较容易测定，也可以通过测定游离

$T_4$($FT_4$)和游离 $T_3$($FT_3$)浓度来评价甲状腺功能。

正常成年人每天大约产生 85μg$T_4$ 和 30μg$T_3$。大约85%的 $T_3$ 来自于甲状腺外组织中 $T_4$ 向 $T_3$ 的转换,例如肝、肌肉和肾组织,这种转换在一种含硒蛋白质—5′-脱碘酶(图 108-1)的作用下完成。其余15%的 $T_3$ 由甲状腺直接分泌。硒缺乏可导致5-脱碘酶活性和血清 $T_3$ 浓度降低。逆 $T_3$($rT_3$)不同于 $T_3$,生物学上无活性,因为它由 $T_4$ 内环或酪氨酰基环脱碘生成,而不是外环或酚类环脱碘生成。$T_4$ 在外周组织通过5′-脱碘酶转换为 $rT_3$。随着老化,总 $T_4$ 的生成和降解效率降低,但是,在健康个体的整个成年期,$T_4$ 浓度和 TBG 浓度保持不变。相反,有报道称随着年龄增长,$T_3$ 浓度下降了10%~20%,而 $rT_3$ 浓度增加。这些结果表明,随着年龄增长,5′-脱碘酶的活性降低。

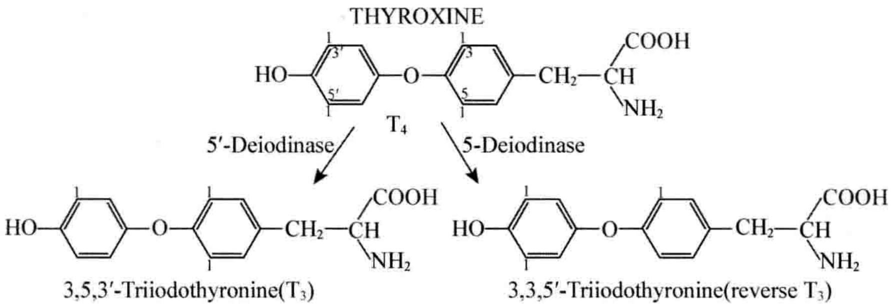



图 108-1 $T_4$ 结构,$T_4$ 转化为活性 $T_3$

甲状腺激素调节通过包括下丘脑、垂体前叶和甲状腺在内的负反馈环进行(图 108-2)。促甲状腺激素释放激素(TRH)在下丘脑合成和储存,刺激垂体前叶释放促甲状腺激素(TSH)。TSH 与甲状腺细胞膜外侧的 TSH 受体结合,促进甲状腺激素合成和分泌。依次,血清 $T_4$ 和 $T_3$ 反馈作用于垂体和下丘脑,抑制 TSH 和 TRH 的生成和分泌。

有报道称,在老年人 TSH 对 TRH 刺激的分泌应答降低至青年人的38%。这可能是老年人对甲状腺激素需要量减少的一个适应机制。然而,也有报道称 TRH 刺激的 TSH 分泌应答随增龄无变化或者甚至呈增高反应。

不同的报道称随着年龄的增长,血清 TSH 浓度或无变化,或降低或升高。种群研究的不均一性可以解释一些此类差异。采用敏感 TSH 测定的研究提出这样一个问题:TSH 的正常与否反映了甲状腺疾病的发病率或与衰老相关的生理学变化。Framingham 心脏研究中,随机选择社区人群为随访对象,结果发现,虽然甲状腺功能正常的老年女性的 TSH 水平较中年女性略有降低,但甲状腺功能正常的老年人与年轻人有相同的

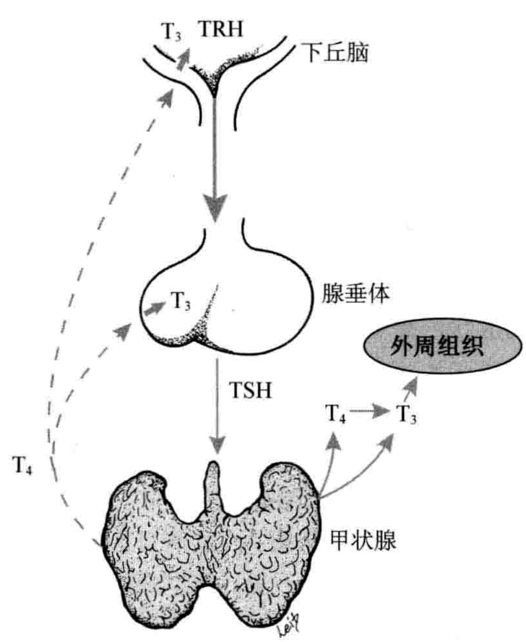



**图 108-2 甲状腺功能反馈调节下丘脑－腺垂体－甲状腺轴反馈调节示意图**

TRH. 促甲状腺激素释放激素;TSH. 促甲状腺素;实线为正反馈,虚线为负反馈

TSH 水平。在一个健康百岁老年人(年龄 100—110 岁)的研究中,血清 TSH 水平的中位数低于 65—80 岁的老年人。这个研究的数据与另一项针对健康的老年人 TSH 的调查研究结果相一致。该研究显示在 80 岁以前 TSH 水平可以保持平稳,而在大于 100 岁的人群中可能会有 TSH 水平的下降。TSH 水平在夜间睡眠开始前升高大约 50%。睡眠可使这种夜间 TSH 升高的高峰减低,而睡眠剥夺则可加剧夜间 TSH 分泌。有报道则称 TSH 水平的昼夜变异在老年人是不存在的。来自健康百岁老人和 65 岁以上的老年人的资料也表明夜间 TSH 峰值与年龄相关地降低。甲状腺自身抗体的增加也与人类衰老相关。

## 二、甲状腺疾病的筛选

随着年龄的增长,甲状腺功能和解剖异常的患病率亦增加,并且可能表现出非特异的临床表现。因此,如果一个患者出现提示甲状腺疾病的症状、体征或者非典型的临床表现(如由淡漠型甲状腺功能亢进引起的原因不明的体重减轻)时,临床医师应当保持警觉,积极检查。对于有甲状腺疾病早发家族史、其他自身免疫性疾病、原因不明的抑郁、认知功能障碍或者高胆固醇血症患者也应该进行检查。

无症状的老年人是否应该进行甲状腺疾病的筛查还存在争议。美国甲状腺协会推荐在所有大于 35 岁的中老年人中进行甲状腺功能异常筛查,其后每隔 5 年 1 次。然而,美国医师学会不推荐在无症状的患者中常规筛查,因为缺乏对亚临床甲减患者治疗有效或者获益的证据。我们的意见是,大于 65 岁的老年人由于其甲状腺功能减退患病率高、经常存在隐匿或者具非特异性症状,应当定期进行甲状腺功能减退筛查。

在大多数非卧床病人,血清 TSH 水平测定足以筛查甲状腺功能不全。现代的 TSH 测定法十分灵敏,足以区分正常、减低或者升高。TSH 水平异常的发生早于 $T_4$ 或 $T_3$,因为脑垂体对甲状腺激素反馈的小幅增量非常敏感。然而,在某些患者,单独的 TSH 水平不能提供关于甲状腺功能的准确信息。由于垂体或下丘脑疾病的患者可能存在因 TSH 水平变化而发生的甲状腺功能改变,故应行全套甲状腺实验室检查以了解其甲状腺功能的特点。通常有严重的急慢性疾病或者接受某种药物治疗的患者可能有甲状腺激素水平的改变,TSH 水平可能不能精确地反映他们的甲状腺功能。这些常见的情况在下面的关于非甲状腺疾病和药物对甲状腺功能的影响部分会进行描述。

随着非甲状腺疾病严重程度的增加或减轻,血清促甲状腺激素和甲状腺激素的浓度发生对应改变。血清 $T_4$ 和游离 $T_4$ 随着疾病严重程度的增加而下降,然而血清 $T_3$ 在疾病轻度时就在正常水平以下。康复者通常是与疾病模式相反,在许多例子中有血清 TSH 的轻微升高。

## 三、非甲状腺疾病综合征

非甲状腺疾病综合征(NTI)是指严重疾病的生理压力造成的血浆甲状腺激素浓度的改变。就定义来讲,NTI 患者的甲状腺本身没有明显的疾病。造成甲状腺功能异常的疾病类型包括脓毒症、外科手术、精神创伤、烧伤、感染、恶性肿瘤和慢性代谢性疾病如营养不良、长期饥饿和血糖控制不良的糖尿病等。了解 NTI 对甲状腺功能的影响是十分重要的,尤其在有多种其他基础疾病的老年人中。

NTI 对甲状腺功能的影响主要表现为低 $T_3$ 和低 $T_4$ 状态。低 $T_3$ 状态主要由于甲状腺外 $T_3$ 产量的减少,造成血清总 $T_3$ 水平降低,游离 $T_3$ 水平降低,而血清 TSH 浓度正常。在疾病加重时,血清 $T_4$ 水平降低。在严重的 NTI 中,$T_3$ 和 $T_4$ 水平的降低可能是为了使患者在过度压力下免受甲状腺激素对代谢的影响。NTI 患者的甲状腺功能测定中,血清 $T_3$ 浓度下降是最为常见的改变,发生率为 25%～50%。基础疾病的严重程度与血清 $T_3$ 浓度的下降程度相关。造成低 $T_3$ 状态的机制有:①外周 $T_4$ 向 $T_3$ 的转化减少,可能因为影响转化过程的 5′-脱碘酶被抑制或其他对 5′-脱碘酶活性有重要影响的因素如谷胱甘肽的缺乏;②甲状腺本身分泌 $T_3$ 减少;③组织摄取 $T_4$ 量减少,从而限制了甲状腺外组织中 $T_4$ 向 $T_3$ 转化的过程。NTI 中血清 $rT_3$ 水平升高,因为病理状态下 5′-脱碘酶活性减低,从而使 $rT_3$ 的清除受到影响。主要问题在于机体如何在血清 $T_3$ 减低的情况下保持甲状腺正常状态的? NTI 中甲

状腺功能明显正常的机制目前尚不清楚。有以下几种可能的解释：①即使血清 $T_3$ 下降，$T_3$ 在细胞外液可保持正常；②$T_3$ 转化为三碘甲状腺乙酸的代谢是活跃的；③不同急性病的患者研究显示 $T_3$ 受体信使 RNA 和 $T_3$ 受体蛋白的升高导致表达甲状腺激素作用的蛋白量增加，因此在 NTI 可保持甲状腺功能正常的状态。

低 $T_4$ 状态（即低 $T_3/T_4$ 状态）的病人表现为血清甲状腺素水平减低和血清 TSH 正常的 $T_3$ 水平减低。血清中总 $T_4$ 的低水平与不良预后相关。NTI 垂危病人的死亡率与血清 $T_4$ 量呈相反关系，已经有报道血清 $T_4$ 浓度低于 3μg/dl 的病人死亡率高达 84%。没有确切的机制可全面解释低 $T_4$ 状态，不过仍有以下可能性：①通过减少肝的蛋白合成来降低 TBG 浓度；②可能通过受损伤组织释放的物质或导致 TBG 亲和力降低的获得性结构改变来抑制血清 $T_4$ 与 TBG 结合；③改变 $T_4$ 在肝的摄取与代谢；④通过 TSH 结构的改变使其生物活性降低，从而减少 $T_4$ 的分泌。NTI 患者免疫系统的单核细胞（巨噬细胞、淋巴细胞和单核细胞）分泌的促炎症细胞因子可能是造成甲状腺功能实验改变的原因。对实验动物应用促炎症细胞因子，如 TNF-α 和 IL-1，可致 $T_4$、$T_3$、TSH 的血清浓度降低。这些细胞因子通过降低钠碘转运体蛋白的活性和转录来抑制甲状腺碘化物的摄取，通过降低 5′-脱碘酶的活性和转录来抑制 $T_3$ 的产生。

从基础疾病中恢复可改善低 $T_3$ 和 $T_4$ 状态，且血清 $T_4$ 水平比血清 $T_3$ 水平更快恢复到正常。除了那些使用治疗量多巴胺或糖皮质激素的患者外，血清 TSH 浓度通常保持正常。在恢复期间，血清 TSH 通常保持在正常范围，但它可在正常范围之上短暂地升高（图 108-3 是在 NTI 中甲状腺激素和血清 TSH 水平改变的示意图）。

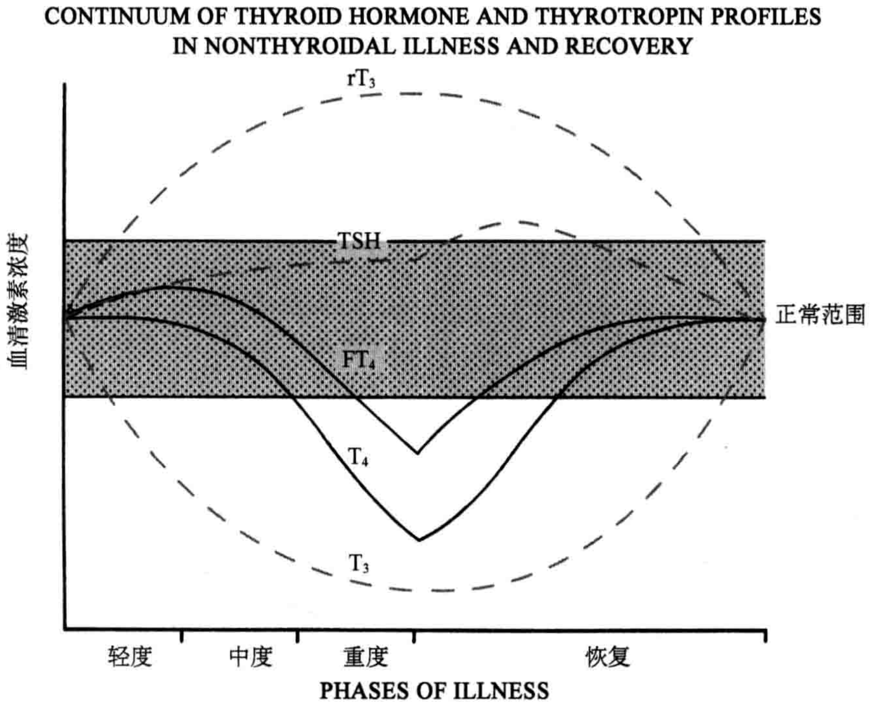



**图 108-3 血清促甲状腺激素和甲状腺素浓度变化与非甲状腺疾病程度和恢复后的关系示意图**

患病严重时血清 $T_4$ 和自由 $T_3$ 浓度下降而 $T_3$ 在轻度疾病时低于正常，恢复期 TSH 通常逐渐升高

甲状腺激素替代物在 NTI 中的作用已经有研究，在 NTI 的禁食模型中发现用替代剂量的 $T_3$ 治疗低 $T_3$ 状态是有害的，它可导致蛋白分解代谢的升高和肌肉溶解。给正在进行体外循环心脏手术的心脏病人静脉内注射 $T_3$ 可改善心脏的功能，但是这个结果在随机的试验中未被证实。在重度 NTI 中，$T_4$ 的治疗没有发挥有益作用，也没有提高存活率。

## 四、药物和甲状腺功能

对药物敏感性的改变对年龄较大的甲状腺疾病患者尤其重要。甲状腺功能减退者对药物的新陈代谢和分泌是减弱的，而甲状腺功能亢进则是加速的。甲状腺功能减退导致地高辛、胰岛素、糖皮质激素和吗啡在血浆中的半衰期延长；因此，患者会对这些药物毒性作用更加敏感，并且在患者甲状腺功能恢复之前应减少剂量。当患者甲状腺功能亢进时，相反的新陈代谢改变导致这些药品维持剂量应增加。甲状腺功能减退对维生素K依赖性凝血因子的清除比正常情况减慢，这就导致了其抵抗华法林的抗凝作用；甲状腺功能亢进则扩大华法林的抗凝作用。

药物能影响甲状腺激素分泌、吸收、转运或代谢的许多方面，如列表108-2所示。

表 108-2　影响甲状腺功能的药物

| | |
|---|---|
| 减少TSH的分泌 | 氟尿嘧啶、卡培他滨 |
| 　多巴胺 | 　米托坦 |
| 　糖皮质激素 | 　海洛因 |
| 　奥曲肽、曲肽、善宁 | 　美沙酮 |
| 增加甲状腺激素分泌 | 减少血清甲状腺素结合蛋白 |
| 　碘及碘化合物 | 　雄激素 |
| 　胺碘酮 | 　合成类固醇(达那唑) |
| 　锂 | 　糖皮质激素 |
| 　干扰素及IL-2 | 抑制甲状腺素与转运蛋白的结合 |
| 减少甲状腺激素分泌 | 　苯妥英与卡马西平 |
| 　巯醋萘胺(丙基硫尿嘧啶，甲巯咪唑) | 　呋塞米 |
| 　锂 | 　水杨酸盐类与双水杨酸酯 |
| 　碘及碘化合物 | 　芬氯酸与甲氯芬酯 |
| 　胺碘酮 | 　肝素 |
| 　氨鲁米特 | 　磺酰脲类 |
| 　干扰素及IL-2 | 抑制 $T_4$ 5′—去碘酶的活性 |
| 　舒尼替尼(苏尼替尼) | 　丙基硫尿嘧啶 |
| 减少 $T_4$ 吸收 | 　胺碘酮 |
| 　钙剂 | 　糖皮质激素 |
| 　质子泵抑制药 | 　贝沙罗汀 |
| 　考来烯胺、考来替泊 | 增加肝脏内 $T_4$ 与 $T_3$ 代谢 |
| 　氢氧化铝、磷能解(司维拉姆) | 　镇静催眠药 |
| 增加血清甲状腺素结合蛋白 | 　利福平 |
| 　雌激素 | 　苯妥英 |
| 　他莫昔芬、雷洛昔芬 | 　卡马西平、酰胺咪嗪 |
| 　安妥明(降固醇酸) | 　舍曲林 |

一些药物已经被用来抑制TSH的分泌，通常见于那些接受过糖皮质激素和(或)多巴胺治疗的严重疾病的患者，然而这些患者的TSH水平较低或者不能被检测到。低水平的TSH也可见于奥曲肽用于治疗肢端肥大症或其他罕见性内分泌疾病时，也见于类维生素A的X受体的配体贝沙罗汀治疗恶性肿瘤时。这些病人中的一部分可发展为中心性的甲状腺功能减退并且需要甲状腺素治疗。

第二大类可影响甲状腺功能的药物就包含了那些可直接增加甲状腺激素分泌的药物。这可能是由于刺激了甲状腺腺体的自动调节功能，例如Graves病或者多结节甲状腺肿。碘及碘化合物和胺碘酮都是通过这种方式来增加甲状腺激素的合成和促成甲状腺功能亢进的。第二种机制诱导产生破坏性的甲状腺炎，导致预成型的甲状腺激素的释放和短暂的甲状腺功能亢进，可与胺碘酮、锂、细胞因子、α干扰素和IL-2一并出现。

另一类药物减少甲状腺激素的分泌。巯醋萘胺、丙基硫尿嘧啶、甲巯咪唑是甲状腺激素合成

强有力的抑制药并且可用来治疗甲状腺功能亢进。这类药物也包括碘及碘化合物，其能够抑制那些有潜在甲状腺缺陷（如桥本甲状腺炎）患者的甲状腺激素的分泌。它也包括一些能够导致甲状腺炎的药物，包括胺碘酮、锂、细胞因子、α 干扰素和 IL-2。在药物性甲状腺炎时，甲状腺毒性的最初阶段伴随而来即是甲状腺激素分泌减少阶段，除非损伤的腺体能够恢复合成功能。酪氨酸激酶抑制药舒尼替尼常被用来治疗肾癌和胃肠肿瘤，而氨鲁米特通常被用于治疗肾上腺癌，这两种药物据报道可减少甲状腺激素分泌。

许多药物从胃肠道途径减少甲状腺素的吸收。这些药物通常在老年群体中应用，像钙剂、硫酸亚铁和质子泵抑制药。这些药物不影响甲状腺功能正常的人的甲状腺激素水平，但是它们能够导致甲状腺素吸收障碍。甲状腺素使用时应与这些药物分开，并且剂量也应增加。

引起血清甲状腺素结合蛋白水平增加的药物可导致血清总 $T_4$ 和总 $T_3$ 的增加。游离 $T_4$、$T_3$ 和 TSH 水平保持正常证明病人的甲状腺功能正常。引起血清甲状腺素结合蛋白和 $T_4$ 浓度增加的情况最常见于绝经后妇女的雌激素替代疗法。每天使用 0.625mg 的共轭雌激素的妇女的血清甲状腺素结合蛋白浓度可被增加 30%～50%。那些可降低血清甲状腺素结合蛋白（总 $T_4$ 和总 $T_3$）水平的药物较少见。

其他药物可阻止甲状腺激素与甲状腺素结合蛋白及其他转运蛋白的结合。像那些可降低甲状腺素结合蛋白水平的药物一样，这种抑制剂可引起较低的总 $T_4$ 水平和正常的游离 $T_4$ 和 TSH 水平，这种病人的甲状腺功能依然正常。这类药物最常用到的是高剂量的阿司匹林或者双水杨酯、高剂量的呋塞米和肝素。

抑制 5′-去碘酶的活性的药物包括丙基硫尿嘧啶、胺碘酮、如普萘洛尔、糖皮质激素。这些药物阻止 $T_4$ 向 $T_3$ 的转变，但是对于甲状腺功能正常的人不会导致临床甲状腺疾病。

## 五、甲状腺功能减退症

1. *定义*　甲状腺功能减退症（简称甲减）是因甲状腺激素对于外周组织不足所致的全身性疾病。临床甲状腺功能减退症发生于血清 $FT_4$ 水平低于正常范围，通常伴有甲状腺功能减退症症状。亚临床加减是指 TSH 水平增高，而血清 $FT_4$ 水平正常。亚临床甲状腺功能减退症将在本章最后一节讨论。

2. *流行病学*　甲状腺功能减退症的发病率因研究人群（如老年住院病人以及初级保健病人）、年龄、种族、饮食中的碘浓度、甲状腺抗体浓度的不同而变化。超过 60 岁的住院老年病人占普通人群中的甲状腺功能减退症的发病率为 2.3%～10.3%。当饮食中碘的摄入增加时，随之而产生的抑制甲状腺的作用也增加。在一个关于老年健康女性的比较研究中，在饮食中低碘摄入的意大利 Emilia 区，甲状腺功能减退症的发病率是 0.9%，而在高碘摄入地区如武斯特和马萨诸塞州等，甲状腺功能减退症的发病率是 14%。

3. *病因及发病机制*　表 108-3 列出了引起甲状腺功能减退症主要原因。原发性的甲状腺功能减退是大多数甲状腺功能减退症的原因。不到 1%的病例是源于中枢性的甲状腺功能减退症。

**表 108-3　老年人患甲状腺功能减退症的原因**

| 原因 |
|---|
| 原发型甲状腺功能减退 |
| 　慢性自身免疫性甲状腺炎（桥本甲状腺炎） |
| 　甲状腺功能亢进症的 $^{131}I$ 放射治疗 |
| 　头颈部癌症的放射治疗 |
| 　外科甲状腺切除术 |
| 药物 |
| 　含碘药物：胺碘酮，radiocontrast（造影剂?）含碘制剂 |
| 　抗甲状腺药物（丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑） |
| 　其他降低促甲状腺激素或甲状腺激素分泌的药物（表 108-2） |
| 中枢性甲状腺功能减退症 |
| 　下丘脑肿瘤或分泌减退 |
| 　垂体肿瘤或分泌减减退 |
| 　垂体手术 |
| 　放射疗法 |

在碘摄入充足的地区，慢性自身免疫性（桥本）甲状腺炎是导致原发性甲状腺功能减退症的主要原因，在女性中尤其多见。慢性自身免疫性甲状腺炎多以局灶或弥散的淋巴细胞浸润、甲状

腺实质的破坏或萎缩为病理特征。甲状腺可增大或萎缩。甲状腺萎缩原因在于阻断型抗体，它阻断了 TSH 受体抗体，从而抑制了 TSH 的作用。

英国和美国的实践报告显示，局灶性甲状腺炎的发病率在之前没有甲状腺病史的人群中发病率分别为：女性 40%～50%，男性 20%。同一研究显示，慢性自身免疫性甲状腺炎在高加索人中的发病率要显著高于非洲裔美国人，甲状腺过氧化物酶（微粒体酶）或抗甲状腺球蛋白抗体在血清中的检出率显著高于 90% 的慢性自身免疫性甲状腺炎患者。甲状腺抗体的阳性检出率随年龄增加，例如在大于 70 岁的老年女性中高达 33%。抗甲状腺抗体的存在增加了发展为亚临床或临床型甲状腺功能减退症的风险，也增加了亚临床甲状腺功能减退症向临床型甲状腺功能减退症发展的风险。

其次，引起甲状腺功能减退症常见的原因为医源性，如甲状腺的放射治疗或甲状腺手术。辐射诱发的甲状腺功能减退症多因放射碘治疗甲状腺功能亢进症，或者因头颈部癌症的外部放射治疗所致。有报道显示约 76% 的甲状腺功能亢进症患者在接受放射碘治疗后出现甲状腺功能减退症，20%～47% 的头颈部恶性肿瘤患者在接受放射性治疗后出现甲状腺功能减退症。这可能需要许多年后才发展为甲状腺功能减退症，所以有些病人在年轻或中年时接受放射性治疗，而可能在老年时才发展为甲状腺功能减退症。

老年甲状腺功能减退症有时会因为表 108-2 中列出的某些药物所致。那些患有潜在的甲状腺自身免疫性疾病的病人更易发展为碘诱导的甲状腺功能减退症。这些作用源于碘对甲状腺激素合成的抑制作用。在 CT 扫描中使用的含碘放射对比剂使老年人群接触碘。其他一些原因是由于使用了胺碘酮或者其他一些治疗心律失常的药物。在美国，胺碘酮所致甲状腺功能减退症的发生率由于碘摄入不同而从 10% 到 30% 不等。应用抗甲状腺药物（丙基硫氧嘧啶和甲巯咪唑）对于甲状腺功能亢进症的过度治疗也可以导致甲状腺功能减退症。大量的其他抑制 TSH 或 $T_4$ 分泌的药物（表 108-2）也可以导致老年患者突然发生甲状腺功能减退症。最后，还有一些药物会干扰外源性甲状腺激素的吸收，见表 108-2。这些药物在甲状腺功能正常的人群中不会引起甲状腺功能减退症，但他们会造成甲状腺激素不足，之前 TSH 水平正常的人群使用甲状腺激素治疗后可出现甲状腺功能减退症。这些药物通常包含钙剂、硫酸亚铁和质子泵抑制药，所有这些药物在老年人群中频繁使用均会导致上述情况。

中枢性甲状腺功能减退症主要由于下丘脑和（或）垂体的解剖和功能障碍所致，相对少见。甲状腺激素分泌减少相对于 TSH 对甲状腺的刺激减少是次要的。TSH 分泌的缺乏是由于垂体瘤或转移至垂体的肿瘤、浸润性损害、外部的放射治疗或手术所致。

4. 临床表现　典型的甲状腺功能减退症症状包括乏力、体重增加、怕冷、皮肤干燥和便秘等。许多老年甲状腺功能减退症患者都曾经历上述典型表现，但他们经常将其归因于其他已患疾病或者身体老化。因为这些症状的非典型性以及通常甲状腺功能减退症起病隐袭，进展缓慢，甚至数月至数年。甲状腺功能减退症在老年患者中可能缺乏典型的特征。表 108-4 列出了老年人群中常见的甲状腺功能减退症临床特征和征兆，包含了那些可以发生在任何年龄，尤其是老年人中的，如神经系统、精神系统和心血管系统的临床表现。表 108-5 比较了临床甲状腺功能减退症在老年人和

**表 108-4　老年患者甲状腺功能减退症的临床特征**

| | |
|---|---|
| 皮肤干燥 | 代谢 |
| 头发脱落 | 体重增加 |
| 眼见面部水肿 | 高胆固醇血症 |
| 怕冷 | 高三酰甘油血症 |
| 神经系统 | 周围水肿 |
| 感觉异常（腕管综合征） | 骨骼肌系统 |
| 共济失调 | 肌病 |
| 痴呆 | 关节炎或关节痛 |
| 精神和行为 | 心血管 |
| 抑郁 | 心动过缓 |
| 淡漠或孤僻 | 心脏压塞 |
| 精神不正常 | 充血性心力衰竭 |
| 认知障碍 | |

表 108-5 老年人与年轻人显著甲状腺功能减退症的临床特征比较

| 症状和体征 | >70 岁的老年人(%) | <55 岁的年轻人(%) |
|---|---|---|
| 心动过缓 | 12 | 19 |
| 疲劳 | 68 | 83 |
| 体重增加 | 24 | 59 |
| 怕冷 | 35 | 65 |
| 抑郁 | 28 | 52 |
| 定向障碍 | 9 | 0 |
| 反射减弱 | 24 | 31 |
| 虚弱 | 53 | 67 |
| 感觉异常 | 18 | 61 |
| 皮肤干燥 | 35 | 45 |
| 头发脱落 | 12 | 28 |
| 听力下降 | 32 | 25 |
| 肌肉筋挛 | 20 | 55 |
| 打鼾 | 18 | 22 |
| 便秘 | 33 | 41 |

摘自 hassani S、Hershman JM. 甲状腺疾病。老年病学和老年学的原则

年轻人群中的不同特点。表中结果显示，两个群体的平均血清 TSH 和 $FT_4$ 水平和病程长短是相似的。有关甲状腺功能减退症的一些回顾研究显示，临床型甲状腺功能减退症的典型特征如怕冷、感觉异常、体重增加和肌肉痉挛等，在老年患者中发生率较低。而其他的临床表现多与老年人群相关。

甲状腺功能减退症的神经系统表现在老年患者中多为非特异性。部分患者也许会出现思维迟钝。当病人出现对他人言语和行动上的反应减退、定向障碍，对既往感兴趣的事情兴趣减退时，易与抑郁症混淆。当老年人出现人格减退，思维和行动滞后、淡漠，或者出现全面的智力丧失时，应该检测是否患有甲状腺功能减退症。当甲状腺功能减退症进一步发展，妄想、幻想、幻觉和精神病均会出现。由于这些症状，甲状腺功能减退症在某些老年病人中可以是"假性痴呆"的原因。然而，甲状腺功能减退症是痴呆一个主要原因还是少见的；一项关于痴呆患者的研究显示，甲状腺功能减退症的发生率与普通人群相比并无差异。另一研究显示，2.3%的痴呆患者被确诊为合并甲状腺功能减退症，但其中仅 25%的患者需要治疗。

血脂异常是甲状腺功能减退症患者最重要的代谢异常。高胆固醇血症和高三酰甘油血症均可发生，而且会加重老年患者原有的高脂血症。大多数临床型甲状腺功能减退症的患者，存在高胆固醇血症(血胆固醇水平>250 mg/dl)。低密度脂蛋白受体(LDL)数量减少造成胆固醇摄取减少，导致低密度胆固醇载脂蛋白增加。甲状腺功能减退症患者中游离脂肪酸和三酰甘油类的合成效率是正常的；高三酰甘油血症是由于三酰甘油的移除效率降低所致。

甲状腺激素缺乏可导致一些心脏异常的情况。心脏肥大继发于甲状腺功能减退症引起的心包积液、心动过缓、舒张期高压和(或)动脉粥样硬化。30%～50%临床甲状腺功能减退症可伴心包积液，积液的体积和疾病的严重程度相关，心电图表现为 ST 段和 T 波的改变，Q-T 间期延长，频发 QRS 低振幅复合波或者心包积液而非心肌传导障碍所致的低电压。心脏压塞和血流动力学障碍非常罕见。心动过缓是由心脏传导系统中甲状腺激素缺乏所造成的。中度的心脏节律减慢对甲状腺功能减退症乏力发展的作用仍不清楚。甲状腺功能减退症通过降低心肌收缩力和减缓心率，使心肌氧耗减少，从而掩饰了冠状动脉疾病的典型症状。

老年临床甲状腺功能减退症患者有 50%发生劳力性呼吸困难和运动耐量下降，这可能与骨骼肌肉功能障碍有关而与心脏功能损害无关。类似心绞痛样的胸痛在临床甲状腺功能减退症患者中的发生率为 25%，这些患者的冠心病发病率升高。有长期甲状腺功能减退症病史的患者存在发展为冠状动脉粥样硬化的风险，这可能是由舒张期高压和高胆固醇血症引起的。甲状腺功能减退症缩短心脏等容舒张期，易于导致舒张期高压。大约 1%舒张期高压的患者存在甲状腺功能减退症的因素，这些患者通过甲状腺素替代治疗后，血压可恢复正常。

根据已知的甲状腺功能减退症在老年人群中的发病率和以上所列出的诸多合并症，遇到需要手术治疗而未曾处理的老年患者是很普遍的。回顾性研究表明，甲状腺功能减退症患者的手术是相对安全的。对于替代治疗已经开始的患者，一

些小的急诊手术不需要延期进行，但是必须特别关注麻醉药和药物的使用情况。因为甲状腺功能减退症患者药物清除能力明显慢于甲状腺功能正常的病人。

5. *诊断* 原发性甲状腺功能减退症的诊断相对简单明确，因为所有的患者都伴有血清 TSH 水平的升高。临床甲状腺功能减退症的血清游离 $T_4$ 水平降低，而亚临床甲状腺功能减退症的血清游离 $T_4$ 水平处于正常水平。血清 $T_3$ 的水平对于诊断甲状腺功能减退症没有意义，因为大约三分之一临床甲状腺功能减退症患者的血清 $T_3$ 浓度正常，而且只有在血清游离 $T_4$ 降低之后，$T_3$ 才会降低至正常范围以下。因此血清 TSH 和 $T_4$ 水平的测定足以诊断甲状腺功能减退症。

关于血清 TSH 诊断甲状腺功能减退症的界值存在争议。近来大多数实验室报告称血清 TSH 正常的上限为 4.5～5.0mU/L。如果将抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性的受试者排除在外，其正常的上限将降低至 3.5～4.0mU/L，表明这些实验室报道的正常范围包括早期甲状腺疾病患者。因此一些专家推荐更窄的正常范围，即将 TSH 大于 3.5mU/L 作为与轻度甲状腺功能减退相一致的标准。如果这个建议被采纳，数百万的患者将被重新归类为甲状腺功能减退症或者被认为甲状腺素治疗用量不足。但是，血清 TSH 水平处于 3.5～4.0mU/L 的患者，关于他们可能有临床意义的信息几乎没有，因此现在将 TSH 大于 3.5mU/L 作为与轻度甲状腺功能减退相一致的标准还不太成熟。

对于甲状腺功能减退症的生化诊断有一些需要注意的地方。在 NTI 和撤销抑制 TSH 药物之后，血清 TSH 水平也会升高。因此它的测定结果必须根据临床表现来解释。中枢性甲状腺功能减退症的 $T_3$、$T_4$ 水平降低，同时伴随 TSH 水平正常或者降低，而不是仅仅存在 TSH 水平的升高。

6. *治疗* 治疗甲状腺功能减退症的目的在于使甲状腺功能达到正常状态，这是通过甲状腺功能测定实验所反映的。在不考虑病因的情况下，人工合成左旋甲状腺素是优先治疗措施，因为每日一剂时，它的半衰期较长，大约为 7d，吸收可靠，而且可以保持相对稳定的血清 $T_4$ 浓度。在老年患者中，由于甲状腺素降解能力下降，其对甲状腺素的需求量减少，平均比年轻人低 25%。

对于合并有冠心病的老年患者，首次治疗使用完全替代剂量会加重心绞痛并使潜在的心脏疾病恶化。因此甲状腺素的起始剂量应从小剂量开始，如 12.5～25μg/d，这是非常关键的。静脉滴注甲状腺素时需要密切监测病人的甲状腺功能和观察临床症状。每隔 6 周剂量增加 12.5～ 25μg，直到患者甲状腺功能正常，血清 TSH 处于正常范围。一旦血清 TSH 恢复正常，就可以每 6～12 个月测定一次 TSH，监测药物使用剂量和患者的依从性。

食物、高纤维饮食、胃酸生成受损的疾病和一些药物（表 108-2）可以使左旋甲状腺素的吸收降低，阻碍其吸收的药物包括碳酸钙、硫酸亚铁、质子泵抑制药、考来烯胺、考来替泊、硫酸铝、氢氧化铝。通过指导病人至少间隔 4h 服用两种药物，在很大程度上避免了甲状腺药物的吸收不良。一些特殊情况（如使用质子泵抑制药治疗期间）需要加大甲状腺素的剂量。还有一些药物，包括利福平、卡马西平、苯妥英、舍曲林加速甲状腺素的清除。因此在同时使用的情况下，需要更高计量的左旋甲状腺素替代治疗的剂量。最后，雌激素治疗升高 TBG 水平，导致与 TBG 结合的甲状腺激素水平增高和甲状腺素需求量增加。

7. *亚临床型甲状腺功能减退症* 亚临床型甲状腺功能减退症是指血清 TSH 升高，游离 $T_3$、$T_4$ 正常，同时没有临床甲状腺功能减退特征的疾病。血清 TSH 和游离 $T_4$ 浓度呈对数关系，$FT_4$ 很小的减少就会导致 TSH 浓度大幅度升高，即使 $FT_4$ 在正常范围内波动也是如此。

亚临床甲状腺功能减退症的患病率取决于年龄。英国经典调查报道，TSH 随年龄增长升高，在大于 74 岁女性患者中亚临床甲状腺功能减退症的患病率升至 18%。近来科罗拉多健康协会研究报道，在整个研究人群中，高 TSH 的发生率为 9.5%，在大于 74 岁人群中为 19%。最后，最近美国国家健康与营养调查研究发现，大于 70 岁的人群中 12%～14% TSH 升高，而在小于 40 岁的人群大约 2% 的 TSH 升高。

多数研究表明，高龄妇女罹患亚临床甲状腺

功能减退症的风险最大。在 Whickham 的调查中，高龄女性的患病率比高龄男性高 3 倍多。在美国的一项调查中，高 TSH 的发生率在大于 55 岁的女性中为 8.5%，在大于 55 岁的男性中为 4.4%。然而在科罗拉多健康协会研究中，高龄男性亚临床甲状腺功能减退症的患病率接近高龄女性。

亚临床甲状腺功能减退症的一般病因和临床甲状腺功能减退症相同（表 108-3）。大多数病人患有自身免疫性甲状腺炎，体内抗甲状腺过氧化酶抗体阳性。抗甲状腺抗体高效价和血清 TSH 浓度在正常上限两倍以上的患者易于发展为临床甲状腺功能减退症。在一项调查中，对亚临床甲状腺功能减退症患者随访 20 年，其中甲状腺抗体阳性患者每年有 4.3% 发生甲状腺功能衰减，而甲状腺抗体阴性患者每年仅有 0.3% 发生甲状腺功能衰退。

亚临床甲状腺功能减退症的临床表现存在争议。一些研究表明，亚临床甲状腺功能减退对血清脂类、心脏功能和神经精神功能产生不利影响。关于鹿特丹港市老年女性的一项大规模调查研究表明，亚临床甲状腺功能减退症患者心肌梗死的发生率增高了 2～3 倍，因此其对心脏和脂类的影响受到特别关注。与甲状腺功能正常对照组相比，亚临床甲状腺功能减退症有关的异常主要表现为胆固醇和 LDL 的轻度升高。心血管异常主要表现为左心室舒张压和内皮功能障碍。休息时心脏结构和功能正常，但运动时，心室功能和心血管与呼吸的调整适应能力障碍。安静时左心室射血分数与甲状腺功能正常者相近，而在运动时降低。至于神经精神功能，以前的抽样调查研究表明亚临床甲状腺功能减退症患者焦虑、抑郁、认知功能障碍的发生率升高。然而最近一项抽样调查研究发现，亚临床甲状腺功能减退症和诸多关于情绪和认知的评估测量结果没有任何关系。

关于甲状腺素治疗亚临床甲状腺功能减退症对血脂浓度、心脏功能、认知功能、精神状态影响的评估已经作了更进一步的研究。结果已经汇总，一些研究表明可以降低胆固醇和低密度脂蛋白的水平，改善心脏功能，改善认知和情感症状。然而，并不是所有的研究都有这些效果，大多数研究只有少量的不十分明确的临床相关性。一个专门小组意见一致地评论了甲状腺素治疗亚临床甲状腺功能减退症的效果。在该小组总结中，对于 TSH 水平大于 10mU/L，有症状的或高胆固醇水平的病人治疗是合理的。如果执行，治疗目标是使血 TSH 浓度正常。对于老年人，左旋甲状腺激素初始用量推荐为 12.5～25μg。病人轻度的 TSH 升高而没有临床症状，治疗是不必要的，但需要每 6 个月随访一次。

8. *黏液性水肿性昏迷* 黏液性水肿性昏迷是严重甲状腺功能减退未经处理而导致的一种罕见综合征。大多数病人大于 60 岁，以嗜睡、进行性乏力、木僵、低体温、低钠血症、心血管休克、昏迷为特征，老年患者死亡率非常高，未行处理的情况下达 80%。黏液性水肿性昏迷在以下情况下可能突然发作：暴露于冷空气中，使用麻醉药、镇静药、镇痛镇痛药，肺部或泌尿道感染，脑血管意外，充血性心力衰竭。

本病患者可能既往有甲状腺疾病史，曾行放射性碘治疗或甲状腺切除术。进行性乏力、认知功能损害、抑郁症和昏迷在疾病病史中逐渐出现。体格检查发现体温过低、心动过缓、声嘶、反应迟钝、皮肤干燥、眶周水肿。实验室检查可能表现为低钠血症、肌酸磷酸激酶升高、中性粒细胞核左移、血清胆固醇升高、脑脊液蛋白增高、$CO_2$ 潴留、组织缺氧。血清实验显示：$FT_4$ 浓度降低、TSH 显著增高，而在中枢性甲状腺功能减退症中，TSH 水平不高。

黏液性水肿性昏迷是一个紧急医疗事件，治疗应立即实施。由于这类患者胃肠道药物吸收低下，所以应静脉快速注射 500μg 左旋甲状腺素，之后每天静脉注射 50μg。由于有可能出现肾上腺皮质功能不全（由自身免疫性肾上腺或垂体功能不全引起），所以应给予氢化可的松半琥酯 100mg 静脉推注，之后每 6 小时给予 50mg 静脉注射。血清糖皮质激素应该达到注射氢化可的松之前的水平。如果糖皮质激素大于 20μg/dl，应停止使用皮质类固醇。严密监测肾功能、循环状态和心肺功能。

## 六、甲状腺功能亢进症

1. *定义* 甲状腺功能亢进症（简称“甲状腺

功能亢进症")是一种过量甲状腺激素作用于外周组织的疾病状态。临床型甲状腺功能亢进症发生时,血清 $FT_4$ 和(或) $T_3$ 水平高于正常值上限,同时常伴有甲状腺功能亢进症症状。轻微的甲状腺过度活跃可抑制血清 TSH 水平而 $FT_4$ 和 $T_3$ 浓度正常,被称为亚临床(生化)甲状腺功能亢进症。亚临床甲状腺功能亢进症将在本章后半部分进行深入的讨论

2. 流行病学　在过去的研究中,关于甲状腺功能亢进症的流行病报道有相当大的变化。基于不同种族和地域的不同诊断标准,其在老年人群中的发病率从0.5%到2.3%不等。在所有60岁以上老年病人中,甲状腺功能亢进症占10%～17%。

3. 病因及发病机制　迄今为止,在普通人群中甲状腺功能亢进症最常见的病因是 Graces′病(简称"GD"),或称弥漫性毒性甲状腺肿。在老年病人中,GD 仍是甲状腺功能亢进症最普遍的病因,但其他病因也在逐渐增加。GD 是一种由于甲状腺刺激性抗体的一部分作用于 TSH 受体所导致的自身免疫性疾病。在未治疗的 GD 患者血清中,80%～100%的 TSH 受体抗体是阳性。甲状腺以外的临床表现(例如眼病和皮肤病)的病因尚未明。目前所推荐的眼病机制是细胞因子的释放导致的眼球后自身免疫性炎症的发展、眼外肌的增厚及眼窝内容物的膨胀。

约50%关于患有甲状腺功能亢进症的老年人的报道认为,多结节毒性甲状腺肿是老年人群一种更加普遍的病因,特别是在碘缺乏地区。它经常发生于长期患有多结节甲状腺肿的病人中,多数情况下,导致从无毒到有毒转变的病因尚未明。然而,有些含有自主功能腺体的囊瘤是不依赖 TSH 刺激的。尽管 TSH 分泌受到抑制,甲状腺自主功能腺瘤仍旧合成和分泌甲状腺激素。甲状腺毒素可以通过使用大量的碘负荷(例如放射性药物或者胺碘酮)从无毒多结节甲状腺肿的病人体内析出。

无论是急性还是亚急性甲状腺炎,与年轻的甲状腺功能亢进症病人相比,老年人的发生率均降低。甲状腺毒症的原因是由于炎症或感染导致的小滤泡的大量破坏及 $T_4$、$T_3$ 释放入血。某些药物(包括胺碘酮、锂)、细胞因子(例如 IFN-α、IL-2)都可能导致破坏性的甲状腺炎和甲状腺毒症。

胺碘酮诱发的甲状腺功能亢进症是特别复杂和困难的,因为这种药物被规定用于有潜在心脏病或者心律失常的老年人,这就增加了患者并发甲状腺功能亢进症的风险。胺碘酮诱发的甲状腺毒症(AIT)与碘过量有关,被称为1型 AIT,而破坏性的甲状腺炎被称为2型 AIT。1型与2型并发的甲状腺毒症也会发生。治疗是困难的,方案根据病人是否患有1型或者2型 AIT 而不同。不幸的是,有时候要区别两型是不可能的,特别是在急性期。因此通常立即对病人进行两型同时治疗。

由于 TSH-分泌性垂体腺癌或者垂体抵抗甲状腺激素导致的甲状腺功能亢进症非常少见。病人除了 TSH 水平没有受到抑制之外,临床表现类似于 GD。

4. 临床表现　典型甲状腺功能亢进症症状和体征包括消瘦、食欲亢进、怕热、多汗、腹泻或便溏、震颤、心动过速与心悸。虽然它们是甲状腺功能亢进症常见症状,但这些典型症状往往在老年甲状腺功能亢进症患者并不常见。1931年,雷希首次对中老年人甲状腺功能亢进症患者不常见的典型表现进行了报道,把那些只有轻微的高代谢症状表现称之为"淡漠型甲状腺功能亢进症",相反,显性临床表现如体重减轻或心脏或胃肠道症状可能被忽视,甲状腺功能亢进症的诊断可能漏诊。表108-6列出了标志及中老年人甲状腺功能亢进症患者的症状。这些重要线索识别将有助于在较早阶段的疾病检测。

表108-7比较老年和年轻患者的临床甲状腺功能亢进症病因的独立调查结果。在这项研究中,甲状腺激素水平相似,两组之间血清 TSH 和 $FT_4$ 水平和甲状腺功能亢进症症状体征的患病率无相关性。本研究结果证实,老年患者甲状腺功能亢进症表现较少有典型症状和体征如厌食,房颤的频率增加以及缺乏相关的甲状腺肿。有趣的是,甲状腺功能亢进症约50%的老年患者不存在明显的甲状腺肿,而80%的年轻患者有甲状腺体格检查扩大。

表 108-6 老年患者甲状腺功能亢进症的临床特征

| 心血管 | 胃肠道 |
|---|---|
| 心悸 | 食欲缺乏 |
| 慢性或间歇性心房纤维颤动 | 体重下降 |
| 充血性心力衰竭 | 恶心 |
| 精神和行为 | 便秘 |
| 抑郁 | 肌肉骨骼 |
| 冷漠 | 近端肌无力 |
| 昏睡 | 肌肉萎缩 |
| 易怒 | |

表 108-7 甲状腺功能亢进症老年与年轻患者的临床特点比较

| 症状 | 大于 70 的老年人 | 小于 50 的年轻人 |
|---|---|---|
| 心动过速 | 71 | 96 |
| 疲劳 | 56 | 84 |
| 体重下降 | 50 | 51 |
| 震颤 | 44 | 84 |
| 呼吸困难 | 41 | 56 |
| 冷漠 | 41 | 25 |
| 厌食 | 32 | 4 |
| 神经紧张 | 31 | 84 |
| 躁狂 | 28 | 96 |
| 弱点 | 27 | 61 |
| 抑郁 | 24 | 22 |
| 出汗增多 | 24 | 95 |
| 腹泻 | 18 | 43 |
| 肌萎缩 | 16 | 10 |
| 混乱 | 16 | 0 |
| 怕热 | 15 | 92 |
| 便秘 | 15 | 0 |

老年甲状腺功能亢进症患者的心血管表现可能占主导地位，尤其是心房颤动或室上性心动过速。若任何年龄的病人出现一系统新的快速性心律失常发作，则应排除隐匿性甲状腺功能亢进症。房颤是老年甲状腺功能亢进症患者发生栓塞和卒中的风险危险，尤其是那些与心脏疾病共存的患者。

甲状腺功能亢进症患者甲状腺激素过量增加心肌需氧量可能揭示冠状动脉疾病和心脏基础病恶化，如心绞痛、充血性心力衰竭。老年患者甲状腺毒症可能主要表现为心血管系统症状，尤其是心房颤动或室上性心动过速。任何老年患者出现新发的快速性心律失常都应排除隐匿的甲状腺功能亢进症。在心房颤动的老年甲状腺功能亢进症患者有发生系统性栓塞和卒中的风险，尤其合并心脏病的患者。

活动后气促和运动耐受力也是甲状腺功能亢进症患者的常见问题。这些症状可能是由骨骼肌和呼吸肌的功能减退造成，而不是损害心脏功能。功能减退和肌肉萎缩可能因为老年合并甲状腺毒患者的不典型表现延误诊断结果。肌肉无力主要累及近端肌肉，尤其是肩胛带肌和骨盆带肌。

经典的胃肠道症状和甲状腺功能亢进症的症状是食欲增加、肠道功能亢进、排便次数增加、体重下降。然而，一些老年合并甲状腺功能亢进症患者表现为体重减轻、食欲缺乏、恶心、呕吐和便秘。在 880 例 Graves′病患者中，体重减轻在年龄超过 70 岁的老人中占 80%。这种体重减轻是次要原因，是代谢需求增加，降低食欲。因此，甲状腺功能亢进症应当列为老年患者的体重下降评估的一个首要原因，然后才是潜在恶性肿瘤或胃肠道疾病。

年轻甲状腺功能亢进症患者相关的精神和神经行为变化包括焦虑、情绪不稳定、失眠、注意力不集中、烦躁和震颤等。与这些特征不同的是，老年甲状腺功能亢进症患者中冷漠、嗜睡、假性痴呆和抑郁情绪等症状更多见。在晚年具有不典型抑郁症状的患者（躯体不适和焦虑多见，悲伤或内疚较少）应该评估是否有甲状腺功能亢进症。

5. 诊断　对甲状腺功能亢进症的诊断推荐结合游离甲状腺素或游离甲状腺素指数水平（任一种出现升高）及 TSH 测定（出现抑制）。对老年人而言，除甲状腺功能亢进症本身抑制 TSH 水平外，同时还有其他的因素对 TSH 产生抑制效应，因此对 TSH 的单独检测并不能诊断甲状腺功能亢进症。事实上，大多数存在低血清 TSH 的老年个体并不是甲状腺功能亢进症（见本章后部分“亚临床甲状腺功能亢进症”），如多巴胺或糖皮质激素的药物，以及在下丘脑或垂体疾病的状态下，均可以出现血清 TSH 水平的抑制。

血清 $T_3$、$T_4$ 水平同时升高强烈提示甲状腺

功能亢进症。然而，$T_3$ 在老年甲状腺功能亢进症患者中并不一定出现升高，在 75－95 岁年龄段的老年甲状腺功能亢进症患者中，血清 $T_3$ 水平升高的仅占 50%。这种 $T_3$ 升高缺失的现象可能反映老年人群存在 $T_4$ 向 $T_3$ 外周性转换减少。

存在低 TSH 和正常 $FT_4$ 的人群应该检测 $T_3$ 水平以确定 $T_3$ 型甲状腺毒症，这种病例占美国甲状腺功能亢进症患者的 1 或 2%。$T_3$ 型甲状腺毒症多见于老年独立甲状腺瘤患者及多结节性甲状腺肿并甲状腺功能亢进症的患者。它的病因及治疗基本与甲状腺功能亢进症的处理相同。

一旦甲状腺功能亢进症被发现，需行 24h 放射性碘摄取实验以排除非甲状腺功能亢进型甲状腺毒症，如甲状腺炎、外源性甲状腺激素过量、含碘药物等。如果考虑高功能腺瘤或多结节性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症，除行碘摄取实验外，还需行 24h 放射性碘扫描检查。

6. *治疗*　老年个体的甲状腺功能亢进症治疗推荐进行放射性$^{131}$I 治疗。为避免照射后腺瘤内储存激素释放导致甲状腺功能亢进症加剧的临床结果，对于严重甲状腺功能亢进症的患者行$^{131}$I 治疗前，应给予抗甲状腺药物治疗 3 个月以上，使游离 $T_4$ 水平正常或基本正常。$^{131}$I 治疗 Graves 病的通常剂量为 5～15mCi，治疗巨大多结节腺瘤剂量为 15～ 50mCi。抗甲状腺药物应在放射性碘处理前 7d 停药，并在碘治疗后 7d 再重新开始服用。

β 受体阻滞药经常用做佐剂，尤其是存在症状性心动过速时，应持续使用直至患者甲状腺功能恢复正常。碘治疗后第一年甲状腺功能减退症的发生率呈剂量依赖性，可累及 90%以上的受治疗患者，发病率随时间逐年增加。因此，患者应规律监测甲状腺功能减退症的形成情况，一旦甲状腺功能减退症的诊断确立，立刻开始给予甲状腺素治疗。

硫脲类抗甲状腺药物对于其他年老 Graves 病或毒性结节性甲状腺肿的患者适用。在美国，丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑是普遍应用的抗甲状腺药物。自甲巯咪唑上市一日起，因其较少的不良反应，其应用在美国较丙硫氧嘧啶更为普遍。当用于 Graves 病时，硫脲类通常给予 12～18 个月，然后中断给药以观察是否达到持续缓解的效果。β-受体阻滞药可间断应用直至甲状腺功能达标。对于 Graves 病患者抗甲状腺药物治疗反应的回顾性分析显示，60 岁以上患者，应用甲巯咪唑治疗 2～3 个月后，甲状腺功能达标。在一项长期随访中发现，停用硫脲药物后，Graves 的复发率可达 50%以上；年龄为 30 岁以下的患者复发率更高，30 岁以上复发率显著降低。如果在停药后出现复发，抗甲状腺药物需重新开始应用，或考虑行放射性碘治疗。至于毒性结节状甲状腺肿，因为其临床病情变化性小，抗甲状腺药物没有明确的一致性治疗意见。

患者应被预先告知抗甲状腺药物的不良反应，包括皮疹、肝损伤及粒细胞减少。后两种不良反应较少见但可危及生命。因这些不良反应呈突发性，故不推荐对血细胞计数常规监测及肝功能检查。如果患者出现咽喉痛、寒战、发热或肝损伤征象，应停用抗甲状腺药物，直至患者临床好转。幸运的是，经对症处理后，这些不良反应是可逆的。

甲状腺功能亢进症的外科治疗仅在甲状腺肿大显著出现压迫症状或考虑存在恶性甲状腺结节时被推荐。甲状腺切除术前准备包括，术前数周足量应用 β 受体阻滞药降低脉率至小于 90/min。在手术必须马上实行的情况下，有报道指出联合给予碘造影剂及 β 受体阻滞药安全有效。尽管甲状腺次全切除术的死亡率很低，但并发症如喉返神经损伤及甲状旁腺功能减退症可导致终身残疾。因这些并发症对于老年患者，手术治疗很少被推荐。

老年甲状腺功能亢进症患者并发房颤很普遍，在甲状腺功能亢进症治疗的同时应给予标准化治疗。房颤可能随甲状腺功能恢复正常而消退。约 8%的甲状腺功能亢进症并房颤患者出现脑栓塞，伴有潜在结构性心脏病的老年患者栓塞发生率升高，因此，这类患者在无禁忌的情况下应给予抗凝治疗。因甲状腺功能亢进症可影响凝血功能及药物代谢，抗凝治疗时，剂量必须严格监测。

7. **亚临床甲状腺功能亢进症**　临床甲状腺功能亢进症定义为血清 TSH 被抑制，而 $FT_4$ 及 $T_3$ 水平正常，患者缺少甲状腺毒性的临床表现。医源性是形成亚临床甲状腺功能亢进症的最普遍

原因，因甲状腺素的大剂量使用形成了 TSH 抑制。在甲状腺癌的患者，会故意形成这样的效应；而甲状腺功能减退症的患者，则是因用药不注意引起的。其他导致亚临床甲状腺功能亢进症的内源性原因同甲状腺功能亢进症一样，包括 Graves 病、毒性结节或毒性多结节状甲状腺肿及碘或胺碘酮等药物。

除亚临床甲状腺功能亢进症外，患者存在低或被抑制的 TSH 还有一些其他的原因，包括急性或慢性疾病（如本章此前描述的非甲状腺病综合征），可抑制 TSH 水平的药物和一过性甲状腺炎。事实上，根据人群统计，大多数低 TSH 的患者都存在上述其他原因之一，而并非属于亚临床甲状腺功能亢进症。因此，在诊断一个患者亚临床甲状腺功能亢进症前，应全面对其评估。

亚临床甲状腺功能减退症的老年流行病学，根据观察对象是否包括接受外源性甲状腺素治疗的人群，结果有所不同。如果这些患者被排除，那么老年患者仅占不到 2%。亚临床甲状腺功能减退症发展演变为甲状腺毒症有其不确定性。一些患者确实转变为甲状腺功能亢进症，而另一些保持稳定状态或 TSH 趋于正常。

大多数关于 TSH 抑制的病理生理研究数据来自于接受左旋甲状腺素治疗的甲状腺癌或非毒性结节甲状腺肿患者。研究主要针对三个方面：症状及神经精神效应，骨钙丢失，心脏效应。应该注意的是，大多数此类研究都未包括老年个体，因此对于老年人群其效应尚不明确。

对于 TSH 抑制状态时，症状及精神神经的研究较少，但一些研究确实提示这些患者有增高的甲状腺功能亢进症症状发生率，及淡漠或认知功能下降。然而，由于患者都已知道诊断并通常接受甲状腺素的治疗，因此多数研究具有偏倚性。最近的最大的交叉断层研究并未发现亚临床甲状腺功能亢进症和情绪及认知功能的相关性。

轻度甲状腺激素过量与骨代谢增快呈相关性，骨吸收率超过骨形成率，形成骨丢失的结果。然而，对于是否具有临床意义，目前说法众多且互相矛盾。对于绝经后女性的研究显示，伴有 TSH 抑制可加速骨丢失，部位为髋、腰椎及桡骨远端，然而其他研究未显示类似结果。两项荟萃分析发现伴有 TSH 抑制的绝经后女性存在 10%的骨密度显著性丢失。然而，这些研究中的许多女性接受了甲状腺素治疗。针对女性骨折率的唯一大范围研究［骨质疏松性骨折研究(SOF)］，认为，亚临床甲状腺功能亢进症升高髋骨及椎骨的骨折发生率。总体来讲，亚临床甲状腺功能亢进症可能引起绝经后女性的临床症状性骨丢失（而男性及女性绝经前不存在），给予对抗骨吸收治疗可以减弱亚临床甲状腺功能亢进症的此种作用。

房颤既是亚临床甲状腺功能亢进症的最严重后果，同时也是其最好的诊断证明。在对于 60 岁以上患有亚临床甲状腺功能亢进症患者的 Framingham 心脏研究中，28%的患者在 10 年的随访期内形成房颤，相对应的，正常 TSH 老年人群的房颤发生率为 11%。之后许多其他的研究也得到了相似的结果。从心脏结构及功能的方面，一些研究显示左心体积增大，并左心室舒张功能下降，这些改变是轻度的，但统计学意义显著。此外，需注意的是这些研究对象都尚年轻，并接受抑制甲状腺癌剂量的甲状腺素治疗。对于老年亚临床甲状腺功能亢进症患者的心脏结构及功能改变的研究仍很少。但可以认为年轻时出现的心脏功能衰退是年老时心脏功能恶化并出现临床症状的基础。在死亡率方面，一项最近的纵向研究提示，患有亚临床甲状腺功能亢进症的老年患者心血管死亡率增加，而其他类似研究未能发现这种相关性。

对于亚临床甲状腺功能亢进症的治疗，任何患者均应考虑神经精神症状、骨质疏松、房颤或心脏病几个方面。可应用抗甲状腺药物治疗使 TSH 水平恢复正常。在合并严重并发症，如房颤的患者可考虑放射性应用$^{131}$I 去除功能亢进的甲状腺组织。

## 七、甲状腺结节

1. *流行病学* 无论是多发性还是单发性的甲状腺结节，其发生的频率均随年龄的增长而增加。美国马萨诸塞州弗雷明汉城的人群调查中对 5000 位患者的前瞻性随访发现，美国人一生中患可触及的甲状腺结节的风险达 5%～10%，同样的调查显示，在女性中患甲状腺结节的概率远高于男性，比例约 5∶1。对居住在美国西西里岛的无甲状腺疾病病史的 704 人的超声调查显示，60 岁以上的人群中约 40%的人患有甲状腺结节，60

岁以下的人群其发生率是25%。其中,3/4的甲状腺结节直径在10mm以内,只有7%的甲状腺结节直径达20mm或20mm以上,且女性中患甲状腺结节的人数与男性中患甲状腺结节人数之比为1.4∶1。尸检中也普遍发现甲状腺结节。在美国的一系列尸检中显示,50%无明确的甲状腺疾病病史的人都有散在的甲状腺结节,其中35%的结节直径大于2cm。

2. *临床评估* 在为甲状腺结节病人制定有效的治疗方案时,仔细的病史询问及体格检查对评估其恶性风险有重要意义。病人的年龄及性别是恶性肿瘤的重要危险因素。虽然甲状腺结节在女性中多发,但其恶性的可能性在男性中比女性高。根据一项对超过5000位甲状腺冷结节患者的10年随访调查发现,70岁以上的老年男性患者患甲状腺癌的风险是女性患者的6倍。

儿童时期的放射性物质暴露史很重要,因为甲状腺结节或甲状腺肿瘤可以在被照射数年后发生。大多数病人是因为一些良性疾病如扁桃体炎、粉刺、头癣、脓疱疮、胸腺增大等而接受放射性治疗,接触放射性物质的时间越早,其发生癌症的可能性越大。接受放射线照射后其发生甲状腺结节的潜伏期不超过50年,因此老年人由于儿童时期接触放射性物质导致其患甲状腺结节的机会是很小的。

甲状腺癌的家族史提示家族性乳头状癌及家族性髓样癌是2型多发性内分泌腺瘤(MEN)的组成部分。然而多发性内分泌腺瘤的患者大多是儿童或成年人,并非老年人群。家族性乳头状瘤比家族性髓样癌更常见,家族中有甲状腺肿的病史通常提示甲状腺结节为良性病变。

大多数甲状腺结节没有症状,最近大量的甲状腺结节都是通过颈动脉彩超、颈部CT及颈部MRI发现的,我们称之为"偶然瘤"。先前存在的胶质性结节或良性肿瘤内部的出血会产生疼痛。在数周或几个月内结节出现迅速增长应怀疑其恶性可能,其他提示恶性可能性的症状包括持续的声音嘶哑及与喉返神经功能障碍相一致的声音的改变。

对甲状腺结节患者应进行仔细的颈部触诊,触诊时应注意甲状腺结节的大小以及结节与其患甲状腺疾病的一致性。其中结节在甲状腺中的位置以及病人颈部的解剖关系是颈部触诊的限制因素。通常大多数直径大于3cm的结节在触诊中很容易被识别出,触诊质地硬而固定结节恶性可能性大,但许多乳头状癌或滤泡状癌触诊时质地是软的或囊性的。在老年病人中如伴有淋巴结病变强烈提示恶性可能,因此发现甲状腺结节之后,应仔细触诊颈中央及颈深部淋巴结。

仅依靠颈部触诊来区分甲状腺结节是单发性还是多发性是不足的,约50%触诊单结节的患者最终通过超声或组织检查发现此结节仅为多发性肿其中的一个结节。单发性甲状腺结节比多发性结节与恶性肿瘤更相关的观点存在争议,过去的研究认为,触诊中发现多发性结节的恶性概率为5%~13%,比单发性结节9%~25%的恶性概率低,而最近的研究发现甲状腺单发性结节与多发性结节的恶性概率大致相同。

3. *诊断性试验* 利用实验室检查及放射学方法评估甲状腺功能对于确定一个结节的良恶性很有用。图108-4列出了诊断性评价的推荐方法。几乎所有甲状腺肿瘤或良性结节患者的甲状腺功能均正常。甲状腺功能测定不正常的甲状腺结节患者不能排除甲状腺癌,而其提示甲状腺肿瘤的可能性则更小,结节性甲状腺肿患者血清TSH浓度降低提示自主性高功能腺瘤或毒性甲状腺肿的存在。甲状腺过氧化物酶抗体及甲状腺球蛋白抗体滴度升高提示淋巴细胞性甲状腺肿,其临床表现可能仅为一个甲状腺结节。血清中甲状腺球蛋白水平测定对于区分结节的良恶性不是一项有效的手段,因为在任何处理甲状腺的过程中甲状腺球蛋白的水平均会升高。

甲状腺超声是区分结节囊实性的一项非侵入手段,它是区分甲状腺与非甲状腺肿块及定位甲状腺内甲状腺结节深度的有效手段,且常规用于指导甲状腺细针穿刺(FNA)病理学检查。甲状腺超声还可以用于探测触诊不到的直径只有0.2mm的囊性或实性结节,通过超声探查到的直径小于8mm结节的临床意义尚未确定,超声发现甲状腺结节中点状钙化影及多血流信号提示结节恶性可能。

甲状腺细针穿刺病理学检查是诊断甲状腺结节的最重要方法,它是鉴定甲状腺结节细胞学性质的可靠方法,而且是诊断甲状腺恶性结节最有

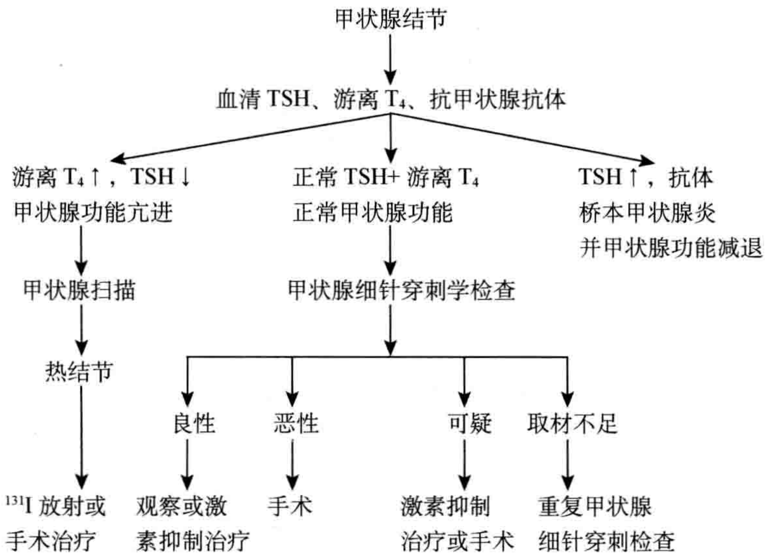



**图 108-4 结节性甲状腺疾病的治疗评估与处理流程**

效的手段。有经验的医师行甲状腺细针穿刺术既安全又准确，穿刺结果的敏感性及特异性可达98%～99%。报告显示，利用甲状腺细针穿刺术可以使甲状腺结节的诊疗费用减少 25%，使需要手术治疗的甲状腺结节患者坚守 40%以上。直径大于 1.5cm 的实性结节、直径大于 2.0cm 的囊性结节、含有实性成分的大的囊性结节以及有证据证实近期有增长的结节均需要行甲状腺细针穿刺学检查。

根据细针穿刺细胞学检查结果可将甲状腺结节分为四种类型①良性结节；②可疑性结节：包括穿刺显示有甲状腺癌特点但不能最终确诊的结节；③恶性结节；④取材过少不足以诊断的结节。通过大系列的甲状腺细针穿刺病理学检查发现，甲状腺结节中细胞学检查结果为良性的比例是69%，其中大多数是胶质性甲状腺肿，细胞学恶性的比例为 3.5%，细胞学可疑的比例为 10%，可疑性结节为不同类型的滤泡状瘤，但其中滤泡状腺瘤所占的比例是滤泡状癌的 10 倍之多。滤泡型病变中如有细胞核异型性存在则提示其恶性的概率为 44%，无细胞异型性的结节则提示良性病变。同样的报告显示，由于操作者缺乏经验、结节血供丰富及结节位置靠后造成取材不足及无法进行细胞学诊断的比例占 17%，这些患者应重新进行病理学检查，大多数患者可通过重复的细针细胞学穿刺获得足够的样本。

通过核素扫描检查，甲状腺结节可分为高功能结节或“热”结节、正常功能结节或“温”结节以及无功能的“冷”结节。这种分类方法是根据甲状腺结节内核素分布与其周围正常甲状腺组织核素分布不一致的原理。通过对超过 5000 位甲状腺结节患者进行的术前核素扫描显示，约 85%的结节为“冷”结节，10%为正常功能结节，5%为“热”结节，这些患者无论核素扫描的结果如何均进行了甲状腺切除手术。甲状腺癌在“冷”结节患者中占 16%，在“温”结节中占 9%，在“热”结节中占4%，其中最后一项数据的结果比预期的高，因为许多其他研究认为热结节很少是恶性的。大多数良性结节和恶性实性结节与周围正常甲状腺组织的核素对比均显示功能低下，因此冷结节的特异性很低。甲状腺平扫对诊断结节良恶性的意义不大，因此在甲状腺结节性质的评价中不提倡此方法。通过甲状腺细针穿刺细胞学检查证实为滤泡状病变的甲状腺结节患者应该进行核素扫描，其中热结节或功能性结节很少是恶性的。

PET 检查可用于定位反复发作的甲状腺癌，但其诊断恶性结节的有效性有必要通过进一步[$^{18}$F]2-脱氧-2-氟代-D-葡萄糖摄取的定量研究来确定。

4. *治疗* 甲状腺结节的治疗依赖于结节的

功能状态及细针穿刺细胞学检查的结果(图 108-4 所示)。高功能的"热"结节应进行放射性治疗或手术切除,拒绝根除治疗或经济条件较差的病人可用硫嘧啶类治疗,但治疗必需无限期地执行下去,因为高功能结节极少会恢复原状。行$^{131}$I治疗的患者在几个月后其甲状腺功能恢复正常,造成甲状腺功能低下者只占其中一小部分。

大部分的甲状腺结节是良性的,这些良性结节中一部分仅需继续观察,有的却需要甲状腺素抑制疗法。有时甲状腺结节也会自行衰退。甲状腺激素抑制治疗的原理是基于甲状腺结节的增长依赖 TSH 的假设,治疗目的是使血清 TSH 水平达正常低值。左旋甲状腺激素抑制治疗对于那些在初始观察的几个月中甲状腺结节体积未缩小的患者有效。为了证实抑制疗法可使甲状腺结节体积明显减小的试验失败及此疗法会造成骨骼矿物质减少和房颤的发生(尤其在老年人中)使得过去几年中激素抑制疗法治疗良性甲状腺结节受到很大挑战。几项对照研究显示,有 1/4 单结节患者的甲状腺结节体积减小了 50%以上。病人一般都经过 4 个月间断的甲状腺触诊随访。如果在每年的基础值上需要更多的客观资料,那么超声是可以用来评估一个结节的生长或萎缩的检查。

如甲状腺结节细胞学诊断确定其为恶性或强烈怀疑为恶性应尽快手术。在 10%～20%的甲状腺细针穿刺细胞学检查怀疑为恶性结节的病人,约 1/4 的患者通过手术证实为恶性肿瘤。总的加起来,只有 5%～10%的甲状腺结节是恶性的。

## 八、甲状腺癌

在美国,甲状腺癌占新发肿瘤的 2.2%,所有肿瘤导致的死亡中,甲状腺癌占 0.3%。过去 20 年间的流行病学研究报道提示,由于诊断技术的提高,甲状腺癌的发生率呈上升趋势,然而,随着肿瘤的早期诊断及治疗水平的进步,除甲状腺未分化癌之外,其他类别甲状腺癌的死亡率呈下降趋势。

甲状腺癌可分为 5 个主要类型:乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌、未分化癌和甲状腺淋巴瘤。大多数甲状腺癌进展缓慢,少数甲状腺癌发展很快,1 年之内导致死亡。与年轻患者相比,老年人甲状腺癌患者分化程度较低,进展更为迅速。

1. *乳头状癌* 乳头状癌最为常见,占所有类型甲状腺癌的 80%。尸检发现,7%的超过 80 岁的受检对象存在直径小于 1cm 的隐匿性甲状腺乳头状癌。乳头状癌来源于甲状腺滤泡上皮细胞,大多情况下生长缓慢。肿瘤较易侵犯淋巴管、转移至邻近淋巴结和肺。声音嘶哑和声带麻痹是继侵犯邻近组织之外甲状腺癌的第二位死亡预测因子。甲状腺乳头状癌也可血行传播至骨骼或中枢神经系统。影响甲状腺乳头状癌预后的因素为:初诊时患者的年龄、原发病灶的大小、局部浸润和转移的程度。45 岁以上的患者死亡率较高,70 岁以上的患者中 10 年生存率只有 47%。

一项对于年龄大于 47 岁的甲状腺乳头状癌 12 年患者的随访研究报道,与未发生转移的甲状腺乳头状癌 0.8%的死亡率相比,远处转移的患者死亡率为 70%。瘤体直径小于 1.5cm 的甲状腺癌很少远处转移,然而大的瘤体往往与较高的死亡率相关。侵犯包膜,累计邻近组织的甲状腺乳头状癌预后较差。50%的甲状腺乳头状癌会发生颈部淋巴结转移,但这对复发率或死亡率的影响有限。

甲状腺次全切术或全切术治疗是甲状腺乳头状癌的首选方法。病灶较为局限的单侧甲状腺癌宜选用次全切术。广泛多病灶同时合并瘤体转移至颈部淋巴结、邻近的颈部组织及远处转移的患者,宜采用甲状腺全切术。甲状腺全切的主要缺点是具有更高的甲状腺功能低下发生率。

术后预防性应用放射性$^{131}$I治疗能破坏可能残存的肿瘤细胞,从而降低死亡率,提高生存率。由于较差的预后,放射性$^{131}$I治疗应用于几乎所有的较大年龄甲状腺癌术后的患者。放射性治疗也适用于颈部残存癌细胞或复发的甲状腺乳头状癌的患者。

进行$^{131}$I治疗之前,必须停服甲状腺素 4～6 周,从而使血浆 TSH 水平升高,此外,也可用三碘甲状腺原氨酸替代甲状腺素,方法是:每天 2 次,每次 25$\mu$g 三碘甲状腺原氨酸代替甲状腺素 1 个月,$^{131}$I治疗前 2 周停用三碘甲状腺原氨酸,这种替代方法能缩短甲状腺功能减退临床症状的时间。术后有效浓度的甲状腺素治疗能降低甲状腺癌的复发率。需要注意的是,由于肿瘤细胞 TSH

受体的存在，TSH 能够刺激甲状腺癌的生长，所以甲状腺素的剂量需要调整至既能充分的抑制 TSH，又不产生明显临床甲状腺素不良反应的浓度。TSH 的抑制程度需要根据患者的分期而决定，对于预后比较好的患者，TSH 只需要抑制到正常稍低的水平即可，而对于预后可能较差的患者，TSH 需要抑制到 0.1mU/L 以下，同时又不产生临床意义的甲状腺毒症。

对于分化比较好，同时需要持续口服左旋甲状腺素的甲状腺癌患者，可以应用重组人 TSH(Recombinant Human TSH，rhTSH)促进放射性碘的摄取。这样，就会避免由于停用左旋甲状腺素而造成的甲状腺功能低下症状的发生。rhTSH 能够促进正常或异常甲状腺组织放射性碘的摄取和甲状腺球蛋白的分泌。一项临床研究比较了给予 rhTSH 的患者及停用左旋甲状腺素的患者 48h 全身$^{131}$I 扫描，发现两者有 89%的摄入一致性。剩余 11%的不一致中，分别有 8%的停用左旋甲状腺素的患者和 3%的给予 rhTSH 的患者碘的摄入更好(差异没有统计学意义)。由于刺激性血清甲状腺球蛋白是评估甲状腺癌复发的一个更为敏感的指标，这使得它在随访不同分化的甲状腺癌患者中，已经逐渐替代放射性碘扫描。最近应用发展的超敏感甲状腺球蛋白测定技术，因其阴性结果与刺激性甲状腺蛋白的阴性或低浓度有良好的相关性，可能会逐步替代使用 rhTSH 刺激或甲状腺素撤离测定刺激性甲状腺球蛋白的方法。甲状腺癌大部分的复发都发生在颈局部或颈部淋巴结，因此超声检查仍使用于随访甲状腺癌术后的患者。

2. 滤泡状癌　在美国，滤泡状癌占所有甲状腺癌的 10%，碘缺乏的地区更为常见，老年人中发病率更高。大约 80%的滤泡状癌是良性的。体积比较大的滤泡状癌恶性的可能性比较大，特别是男性或年龄大于 50 岁的人群。与乳头状癌相比，滤泡状癌恶性程度稍高，颈部淋巴结侵犯较少，但是远处转移更为常见。

侵袭性很低的滤泡状癌往往侵犯小血管，然而较高侵袭性的滤泡状癌会很容易侵犯包膜、大的血管以及周围邻近组织，这种情况往往预后不良。甲状腺 Hurthle 细胞癌被认为是滤泡状癌的一个变异体，其预后更差。滤泡状癌较乳头状癌更易转移至肺、骨骼、中枢神经系统以及其他的软组织，远处转移灶复发的情况也更为常见。

滤泡状癌的处理方法包括甲状腺全切术加术后放射性$^{131}$I 治疗。对于有转移的患者，放射性碘治疗作为首选，如果瘤体没有聚碘功能，外源性放射线照射可能有效。与乳头状癌一样，也需要给予甲状腺素，从而把 TSH 水平抑制到正常稍低的水平。

3. 髓样癌　甲状腺髓样癌占所有甲状腺癌的 2%～4%，其起源于降钙素分泌细胞或滤泡旁细胞。血清降钙素水平的升高有助于疾病的诊断。大概 20%的髓样癌呈家族性，而且与多发性内分泌腺瘤综合征 2A 型或 2B 型有关。在可疑家族成员中进行 10 号染色体上的 ret 原癌基因点突变的筛查，可以早期发现和治疗。80%的甲状腺髓样癌为散发性，在疾病发展的较晚阶段，往往 50 岁之后才得以诊断。3/4 的散发性髓样癌瘤体较大，其中 15%的病人有吞咽困难、呼吸困难及声音嘶哑等局部症状。

采用免疫组化的方法，可在瘤体中发现降钙素的存在，肿瘤细胞还能产生降钙素基因相关肽、ACTH、血清素、前列腺素、组胺或癌胚抗原等因子。30%的进展期患者会出现腹泻，且腹泻的发生率与瘤体的大小直接相关。复发率与年龄的增加相关，年龄大于 70 岁的患者中，大概 2/3 的人术后肿瘤会持续存在或复发。

4. 未分化癌　未分化癌是一种侵袭性强、致死性高的甲状腺癌，约占 2%，通常来源于高分化的甲状腺癌。未分化癌出现的高峰为 60－70 岁的人群中，其中 3/4 的患者大于 60 岁，女性更为常见。未分化癌患者颈部检查常常会发现固定的、质硬、体积比较大的块状物，瘤体内组织的出血、坏死会使肿块变软，触之有波动感。有时腋窝内会发现比较大的淋巴结。

治疗手段包括手术，术后放射性$^{131}$I 治疗或化疗。采用这些措施，无病期一般为 1～5 年，1 年死亡率超过 80%。小灶性未分化癌患者生存时间一般较长。

5. 甲状腺淋巴瘤　甲状腺淋巴瘤占恶性甲状腺癌的 1%，之前往往有慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床背景，发展为甲状腺淋巴瘤的时候年龄往往超过 60 岁，女性更为常见。甲状腺淋巴瘤

细胞来源于B淋巴细胞，经常侵及血管壁，扩散至甲状腺外。常见的临床症状为甲状腺迅速增大，往往发生在既往有甲状腺肿大或确诊为桥本甲状腺炎的患者在服用甲状腺素治疗期间，病人诉颈部压迫感、甲状腺局部肿胀感、声音嘶哑或吞咽困难等症状。针吸细胞学检查有助于诊断，确诊需要组织活检。甲状腺淋巴瘤一般不推荐采用甲状腺全切的治疗方法。体外放疗4～6个疗程的化疗可以作为目前推荐的方案。

## 参考文献


[1] Bagchi N, et al. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. Arch Intern Med 1990;150:785.

[2] Bartolotta TV, et al. Incidentally discovered chyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. Radiol Med (Torino).2006;111:989.

[3] Belfiore A, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodulariry. Am J Med 1992;363:363.

[4] Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, er al. Thyroid starus, cardiovascular risk, and mortaliry in older adults. JAMA.2006;295:1033.

[5] Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med.2001;345:260.

[6] Cooper DS, ec al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16:109.

[7] Frates MC, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Sociery of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005;237:794.

[8] Frates MC, ec al. Prevalence and distribution of carcinomain patiems with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab.2006;91:3411.

[9] Gussekloo J, van Exel E, De Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognicive function, and survival in old age. JAMA.2004;292:2591.

[10] Hershman JM, et al. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. J Am Geriatr Soc.1993;41:823.

[11] Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2000; 10: 665.

[12] Ladenson PW, et al. American thyroid association guidelines for deteaion of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000;160:1573.

[13] Langton JE, Brent GA. Non-rhyroidal illness syndrome: Evaluation of thyroid funcrion in sick patiencs. Endocrinol Metab Clin North Am.2002;31: 159.

[14] Lin JD, et al. Charaaeristics of thyroid carcinomas in aging patients. EurJ Clin Invest.2000;30:147.

[15] Mariorti S, et al. Complex alteration of thyroid funcrion in healthy centenarians. J Clin Endocrinol Metab.1993;77:1130.

[16] Robbins RJ, Robbins AK. Clinical review 156: recombinanc human thyrotropin and thyroid cancer management. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 1933.

[17] Roberts LM, Patrison H, Roalfe A, er al. Is subclinical thyroid dysfunaion in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? Ann Intern Med2006;145:573.

[18] Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med 2001;345:512.

[19] Trivalle C, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger parienrs.J Am Geriatr Soc.1996;44:50.

[20] Yamada T, et al. Age-related therapeutic response ro antirhyroid drugs in patients with hyperthyroid Graves' disease. J Am Geriatr Soc.1994;42:513.

# 第 109 章　糖尿病

原著　Annette M. Chang, Jeffrey B. Halter
译者　拓西平　徐茂锦



糖尿病是老年人中较为常见的一种代谢异常疾病。为人所知的是糖尿病糖类代谢障碍引起高血糖，但它常常还会影响脂肪和蛋白质代谢。随着时间的推移，糖尿病对心血管系统、肾、视网膜以及周围神经系统的影响（通常称为糖尿病长期并发症）使得老年人死亡率和发病率显著上升。而且，糖尿病还可能增加其他与年龄相关的常见疾病的危险，导致预后较差。总体而言，老年人的糖尿病在诊断与治疗上均不足。评估干预结果的证据越来越多，用于治疗糖尿病的治疗选项也越来越多，这些都使得为老年糖尿病患者进行诊断和提供适当干预策略日益重要，因为一旦患有糖尿病，便可能带来致命影响。另外，越来越多的证据表明，糖尿病的发展可以预防，包括老年患者。糖尿病的治疗通常被认为是对高血糖症的治疗。但现在人们意识到，老年患者的适当糖尿病治疗涵盖范围要广泛得多，必须应对导致长期并发症的多种因素。

## 一、定义和分类

糖尿病是影响多个机体系统的一种异质性疾病；但是，诊断标准以循环血液葡萄糖水平升高为基础。由于葡萄糖水平在一天中的不同时段有变化，并且，即使是在空腹状态，不同人群的葡萄糖水平也各不相同，因此，一刀切地定义正常与异常未免太过武断。鉴于衰老对葡萄糖代谢的各种熟知的影响（本章稍后将在“衰老影响”一节进行总结），要为老年患者确立适当的诊断标准更为困难。与高胆固醇血症和高血压症的诊断标准类似，糖尿病的诊断标准基于从人群研究中得出的预示较差预后的一组值。

表 109-1 总结了目前公认的糖尿病诊断标准，由美国糖尿病协会召集专家组确立，1997 年发布，2003 年公布随访报告。

表 109-1　1997 和 2003 年美国糖尿病协会对糖尿病、糖耐量受损以及空腹糖耐量异常的诊断标准

| |
|---|
| 糖尿病 |
| 　糖尿病典型症状，且随机葡萄糖水平≥200 mg/dl (11.1mmol/L) |
| 　空腹葡萄糖水平≥126 mg/dl (7.0mmol/L)[†] |
| 　标准 OGTT 2h 后葡萄糖水平≥200 mg/dl (11.1mmol/L)[†] |
| 糖耐量受损(IGT) |
| 　葡萄糖水平≥140 mg/dl (7.8mmol/L)且<200 mg/dl(11.1mmol/L)，标准 OGTT 2h 后 |
| 空腹糖耐量异常(IFG) |
| 　空腹葡萄糖水平≥100 mg/dl (5.6mmol/L)且<126 mg/dl(7.0mmol/L) |

OGTT，口服糖耐量试验

[*] 至少 8h 内无热量摄入

[†]应在单独一天确认以上任一标准，才能建立糖尿病诊断

1. 1型糖尿病　1型糖尿病的特点是内分泌胰腺中产生胰岛素的β细胞被破坏，导致胰岛素绝对不足。虽然细胞介导自身免疫证据是1型糖尿病的标志，但也有些患者有1型糖尿病表型，即胰岛素严重不足，并伴糖尿病酮症酸中毒(DKA)发作，但却检测不到自身免疫标志。这类患者为特发性1型糖尿病。虽然老年人中新发1型糖尿病的概率非常低，但对1型糖尿病的有效治疗却能预防或延迟长期并发症的发展，从而遏制死亡率升高的趋势。因此，早年患上1型糖尿病的患者可能存活到晚年，并成为老年糖尿病患者人群中的一员。

2. 2型糖尿病　约有90%的老年糖尿病患者为2型糖尿病。高血糖(通常无症状)是这种类型糖尿病的标志，多不发生DKA。通常伴有肥胖，对胰岛素代谢作用的抵抗是其特征性标志。另可见胰岛素分泌受损，但没有严重的胰岛素绝对不足。2型糖尿病的遗传易感性较强，但其病因仍未知，很有可能具有高异质性和多因性。遗传因素、生活方式以及衰老在2型糖尿病发展过程中的相互作用稍后将在本章“糖尿病病理生理学”部分中介绍。

3. 其他特殊糖尿病类型　1997 ADA糖尿病分类确定了众多可发展成糖尿病且相对不常见的特定病症。其中一组疾病包括胰腺β细胞遗传缺陷。这些遗传缺陷的临床表型为青年成熟期发病型糖尿病(MODY)。这些遗传缺陷为常染色体显性遗传，在生命早期最初表现为无症状高血糖症。但是，MODY患者可以存活到晚年，成为老年糖尿病患者人群的一员。某些个体患者的代谢紊乱可能较轻微，而其他患者则可能出现有症状的高血糖症以及糖尿病长期并发症，这与典型的2型糖尿病患者类似。目前还在少数家族中发现了另一种遗传缺陷，这种缺陷使胰岛素分泌之前的胰岛素加工受损，进而引发高血糖症。

还有的家族具有影响胰岛素作用的遗传缺陷。这种缺陷导致严重的胰岛素抵抗，如果不通过增加胰岛素分泌进行适当补偿，即引发高血糖症。胰腺外分泌疾病可导致胰腺β细胞损伤、胰岛素分泌减少以及高血糖症。激素分泌过多的患者(如肢端肥大症、库欣综合征、胰高糖素瘤和嗜铬细胞瘤患者)也可能发生高血糖症，因为激素分泌过多会对糖类代谢产生不良影响。与此类似，产生醛固酮的肿瘤也可能因为低钾血诱导胰岛素分泌抑制而导致高血糖症。许多药物或毒素都可损害胰岛素分泌或胰岛素作用，进而引发高血糖症。表109-2列出了此类药物。有些遗传神经肌肉疾病也与糖尿病相关，但在老年人中较罕见。

**表109-2　可提高葡萄糖水平的药物**

| |
|---|
| 利尿药 |
| α-肾上腺素能激动药 |
| β-肾上腺素能阻滞药 |
| 乙醇 |
| $Ca^{2+}$通道阻滞药 |
| 咖啡因 |
| 氯氮平 |
| 糖皮质激素 |
| 生长激素 |
| 烟碱 |
| 烟酸 |
| 非甾体抗炎药 |
| 女性性激素(雌性激素/黄体酮) |
| 喷他脒 |
| 苯妥英 |

4. 妊娠期糖尿病　在1997 ADA分类中，妊娠期糖尿病(GDM)作为一种单独类别列出，它是指妊娠期间首次发现的葡萄糖代谢改变。虽然GDM本身并不在老年糖尿病患者的范畴内，但有GDM病史的妇女有可能在晚年患上2型糖尿病。

由于GDM得到大力筛查和治疗，具有这一病史的老龄妇女将越来越多，美国约有4%的妊娠妇女患有GDM。怀孕后，患有妊娠期糖尿病的妇女中5%～10%经发现为2型糖尿病。曾患有妊娠期糖尿病的妇女有20%～50%的概率在接下来的5到10年内发展成糖尿病。

5. 诊断标准　表109-1所示循环血液葡萄糖水平标准的基本原理基于对糖尿病相关并发症风险的预测。口服糖耐量试验(OGTT)2h后测得的值如大于或等于200 mg/dl，则表示发生糖尿病并发症的概率很高，即使空腹葡萄糖水平不足126 mg/dl。有时用“单纯负荷后高血糖”这一

术语来描述达到 2h OGTT 糖尿病诊断标准但不符合空腹葡萄糖标准的个体。

建议的糖尿病诊断标准没有年龄调整，因为预示并发症的葡萄糖水平临界点似乎适用于任何年龄。目前尚无基于血红蛋白 $A_{1c}$ 测量值的糖尿病诊断标准，没有哪种血红蛋白 $A_{1c}$ 水平能准确地识别达到葡萄糖水平诊断标准的个体。

表 109-1 所示的 1997 和 2003 ADA 标准还确定了中间类别的葡萄糖代谢改变，可用于识别糖尿病发展的早期阶段（前期糖尿病）。糖耐量受损（IGT）基于 OGTT 检测结果，空腹糖耐量异常（IFG）则根据空腹葡萄糖水平定义。由于 OGTT 在临床实践中并不是常规检测项目，IFG 类别便于识别某些——但不是全部——经 OGTT 达到 IGT 诊断标准的个体。符合 IGT 和 IFG 诊断标准的个体罹患心血管疾病以及进一步发展成显性糖尿病的风险更高。IGT 或 IFG 标准没有建议的年龄调整，因为这些标准同样预示了老年人今后发生糖尿病和心血管疾病的风险。

*6. 老年人的诊断试验*　1997 和 2003 ADA 建议的一项优势是，可利用简便的空腹葡萄糖水平来对患者分类并建立糖尿病诊断，甚至确定 IFG 的中间阶段。不幸的是，许多通过 OGTT 检出符合糖尿病标准的老年人都不能通过这种方法检出（参见本章稍后的“糖尿病及其并发症流行病学”一节）。ADA 建议对所有年龄在 45 周岁以上的个体，每 3 年通过空腹葡萄糖水平或 2hOGTT 进行筛查，以检测糖尿病或前期糖尿病，尤其是对体重指数超过 25 $kg/m^2$ 的个体。此类筛查的理论基础包括：多项人群研究发现未检出的糖尿病比例较高（将在随后的“糖尿病流行病学”一节中进一步论述），还有大量当前证据表明早期干预可延缓前期糖尿病患者的糖尿病发展，包括年龄超过 60 周岁的患者。应考虑对高危人群进行每年随防和重复检测。此类高危人群包括体重偏高（BMI $\geqslant$ 25 $kg/m^2$，参见第 39 章）、有明显糖尿病家族史（包括一级亲属）、有既往 GDM 病史、有高血压或血脂异常[尤其是三酰甘油水平较高，且（或）高密度脂蛋白（HDL）胆固醇水平低]、之前检测出 IFG 或 IGT 的个体。此外，糖尿病风险较高的种族人群应考虑接受更为频繁的检测。此类人群包括非洲裔美国人、西班牙裔、太平洋岛居民、亚裔美国人和美洲土著民。

鉴别糖尿病类型应进行哪些检测？ADA 报告并没有规定糖尿病分类标准。理论上，可以测定胰岛素水平和各种胰岛抗体，以识别患有 1 型糖尿病的大多数个体。但目前主要基于临床病史来鉴别糖尿病类型。虽然临床病史不够精确，但在大多数情况下已足以指导治疗干预。胰岛素治疗是 1 型糖尿病患者的关键部分，以增强内源性胰岛素分泌为目的的干预对此类个体不大可能有效，即使在疾病早期阶段。视临床情况而定，对其他类型的糖尿病患者也可采用胰岛素治疗（随后将在“胰岛素”一节详细介绍）。准确分类将来可能会更重要。例如，如果确定了防止自身免疫性糖尿病发展的干预措施，尽早建立具体诊断就很重要，以便能适当采用上述干预措施。

## 二、糖尿病及其并发症流行病学

*1. 糖尿病与前期糖尿病*　美国有超过 50% 的糖尿病患者为年龄在 60 周岁以上的老人。图 109-1 表明了美国男性和女性糖尿病患病率与年龄相关的显著增长。该分析结果来自第三次全国健康与营养监测调查（NHANES Ⅲ），由美国疾控中心下属的国家卫生统计中心于 1988 年至 1994 年针对美国非机构性人群进行全国范围内代表性抽样。根据 1997 ADA 标准，年龄在 60 周岁以上的老年人中约有 25% 患有糖尿病。这一高患病率得到了基于人群的心血管健康研究证实，并延伸到了年龄超过 75 周岁的老年人。在这些老年患者中，约有 1/2 被医生诊断患有糖尿病，而另 1/2 之前未诊断。12%～13%的之前未诊断的老年患者中，约有 1/2 是因空腹葡萄糖水平较高而检出。但是，另 1/2 患有 IPH，需通过 OGTT 检测是否患有糖尿病。

与 20 世纪 70 年代晚期 NHANES Ⅱ 收集到的类似数据相比较，发现两次研究间隔期间，糖尿病患病率升高了 30%～40%。各种族之间的糖尿病患病率不尽相同，非西班牙裔白种人患病率最低，非西班牙裔黑种人较高，墨西哥裔美国人最高。在美洲土著人群中观察到了更高的发病率。这些种族间差异在整个年龄范围都有体现。

任一年龄段的糖尿病患病率，即在人群中所占比例，均包括新发病例以及早期便被诊断患有

糖尿病的病例。糖尿病患病率与年龄相关的显著增长，部分原因在于中年被首次诊断患有糖尿病的患者存活到了晚年。但是，对糖尿病发病情况的其他研究仍表明，患病率的增长与年龄相关，而且 NHANES Ⅲ与其他研究还发现未诊断的糖尿病的患病率同样随年龄增长。

排除符合糖尿病诊断标准的个体后，IGT 与 IFG 患病率同样都随年龄增长。在 NHANES Ⅲ调查中，年龄在 60 周岁以上的美国人群中约有 14%患有 IFG，约有 20%符合 IGT 诊断标准，这些比率比年轻人显著要高。将糖尿病与 IGT 的患病率加起来，美国老年人的患病率超过 40%。当然，您可以反驳说，调查发现患病率近 1/2 人群并不应视为“异常”，而且这些病症的诊断标准应针对年龄进行调整。但是，这些标准的确识别出了具有明显高血糖发病风险以及糖尿病并发症风险的老年人。

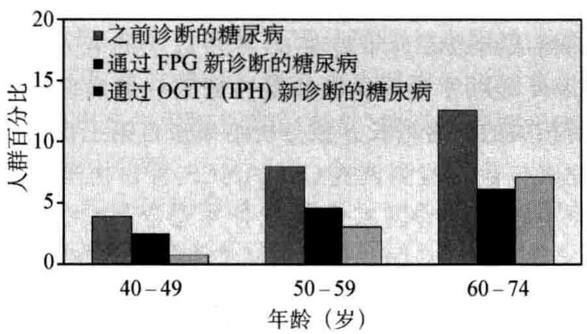



**图 109-1　按年龄和 ADA 诊断标准分列的老年人 2 型糖尿病患病率（美国国家健康和营养监测调查[NHANES]Ⅲ）。IPH，单纯负荷后高血糖。（数据由 Harris MI 等人提供。美国成年人糖尿病、空腹糖耐量受损和糖耐量受损患病率。糖尿病护理。1998;21:518，Resnick HE 等人。美国糖尿病协会糖尿病诊标准、年龄增长和心血管疾病风险图：结果摘自第三次全国健康与营养监测调查。糖尿病护理。2000;23:176）**

2. *糖尿病并发症*　老年糖尿病患者易感所有的常见糖尿病并发症。尽管许多糖尿病并发症如终末期肾病、视力丧失、心肌梗死、卒中、周围血管疾病和周围神经病等，在没有糖尿病的情况下也会随增龄而增加，而糖尿病的存在又能加剧其并发症的发生，表 109-3 对此进行了总结。某些并发症有糖尿病特异性病理发现，但基于更粗略临床转归的流行病学研究一般无法提供病理信息。与年轻的糖尿病患者相比，要确定糖尿病（尤其是高血糖本身）对老年患者视力丧失或终末期肾病所起的特定作用更加困难，因为前者一般不会出现这些疾病。

**表 109-3　老年人的糖尿病长期并发症**

| 并发症 | 相对风险 * |
|---|---|
| 大血管病变 | |
| 冠心病 | 2 |
| 卒中 | 2 |
| 截肢 | 10 |
| 微血管病变 | |
| 失明 | 1.4 |
| 肾病 | 2 |
| 神经病 | 不明 |

* 与同年龄段无疾病的人比较而言的风险

在老年人群中，高血糖和糖尿病应视为此类并发症的风险因素，类似于高血压症或高胆固醇血症。采用这种方法，有大量证据表明，糖尿病会增加老年患者发生不良预后的风险，表 109-3 对此进行了总结。总的来说，被诊断患有糖尿病后，估计预期寿命平均缩短 10 年。但是，进入老年后，这一数据将逐渐减小，因为其他导致死亡的病因风险这时将呈指数级增长。尽管如此，在任何年龄段，糖尿病都会伴随更高的死亡率，在某些研究中，甚至是相同年龄无糖尿病老人的近两倍。与此相似，老年糖尿病患者心肌梗死、卒中和终末期肾病的死亡率约增加两倍，视力丧失风险约增加 40%。这一增大的相对风险水平从个体来看可能不很明显。但是，由于迄今这些病症死亡率最高的便是老年人群，绝对风险增加也更为显著。因此，相对风险增加两倍意味着不良预后大量增加。老年糖尿病患者下肢截除的风险也急剧增加，大约是无糖尿病老年人的 10 倍。

## 三、糖尿病及其并发症病理生理学

虽然老年人 1 型糖尿病的新发率相对较低，1 型糖尿病的发病机制在这一人群中并无不同。一般来说，1 型糖尿病患者都有胰腺 β 细胞免疫破

坏的标志物，如胰岛细胞抗体、胰岛素抗体或其他胰腺 β 细胞特异抗体。此外还有较强的人体白细胞抗原（HLA）关联。

2 型糖尿病到目前为止是老年人中患病率最高的糖尿病类型。观察不到胰腺 β 细胞自身免疫破坏。为数不多的病理学调查发现，β 细胞的总质量可能有中等程度减少，但重度 β 细胞质量减少较罕见。2 型糖尿病的病理生理学信息尚不明确，但似乎是遗传、生活方式和衰老之间复杂的相互作用所引起，如图 109-2 中所示。2 型糖尿病的异质性很有可能反映了各个因素对特定个体或家族高血糖症的不同作用。

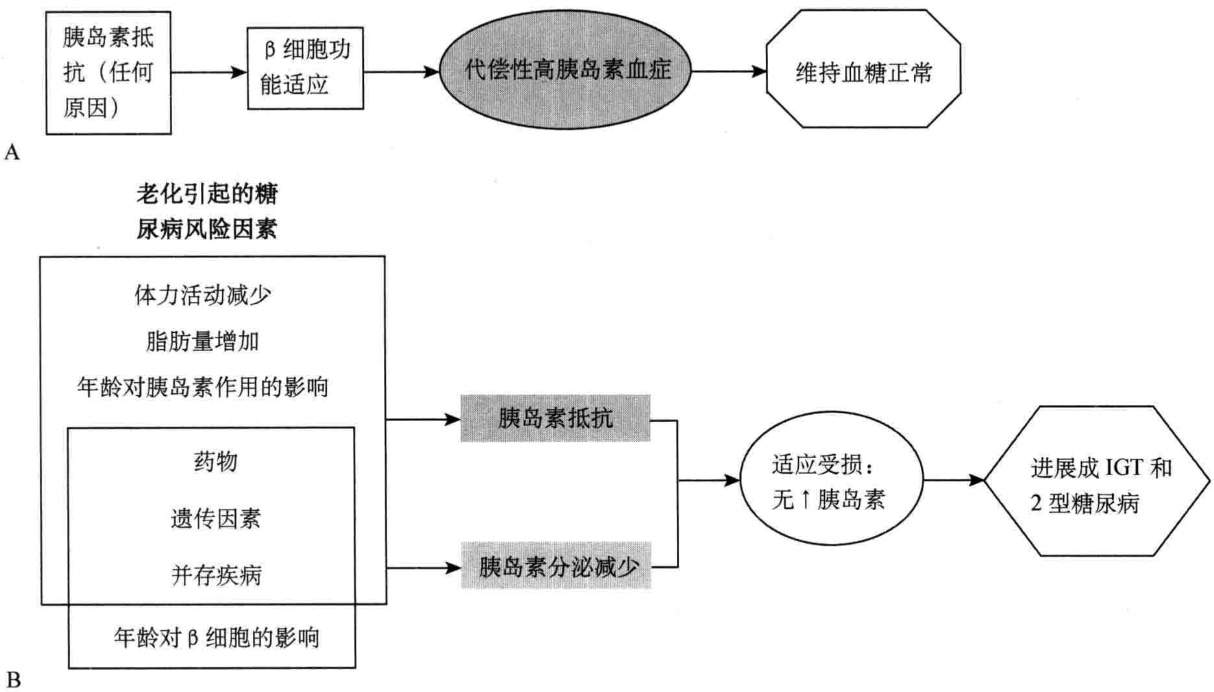



**图 109-2　与年龄相关的高血糖症模型**

A. 正常适应胰岛素抵抗。在健康个体中，胰腺 β 细胞功能具有导致高胰岛素血症但维持正常葡萄糖水平（血糖正常）的适应性反应，以此代偿胰岛素抵抗。B. 与年龄相关的 2 型糖尿病多风险因素使得老年人有发展高血糖症的倾向。这些风险因素中，有的引起胰岛素抵抗增加，有的引起胰岛素分泌减少。胰腺 β 细胞功能受损的老年个体无法充分适应胰岛素抵抗，可导致糖耐量受损（IGT）和 2 型糖尿病发展。随着高血糖进一步发展，β 细胞功能进一步退化，胰岛素抵抗也随之愈发严重，如此不断恶性循环。（改编自：Chang AM，Halter JB。“衰老与胰岛素分泌”。Am J Physiol Endocrinol Metab。2003；284：E7。）

1. *衰老影响*　有多项研究表明了与年龄相关的人体葡萄糖耐受不良，如图 109-3 中所示。在不符合糖尿病或 IGT 诊断标准的健康人中，空腹葡萄糖水平随年龄增长稍有升高，口服葡萄糖后返回正常葡萄糖水平所需的时间明显增加。

（1）胰岛素抵抗：随着年龄增长，对胰岛素代谢作用的敏感性有所降低。与年龄相关的细胞内胰岛素信号传导受损减少了胰岛素介导的葡萄糖转运体代谢，这严重影响了依赖胰岛素的组织（如肌肉和脂肪）的葡萄糖摄取和代谢。胰岛素对蛋白质或脂肪代谢的作用受损是否与年龄相关目前没有什么证据。

然而，随着年龄增长发生体脂肪量，尤其是内脏体脂肪量绝对或相对增加的报道屡见不鲜，这似乎从一个层面解释了胰岛素抵抗随年龄增长而增加的原因。体力活动减少与胰岛素抵抗相关，运动训练可提高胰岛素敏感性。因此，老年人体力活动减少也可能引起胰岛素敏感性降低。不论是动物研究还是人体研究，均难以证明适当控制身体构成变化以及体力活动后，衰老对胰岛素作用还有其他影响。

（2）胰岛素分泌受损：随着年龄增长，从正常

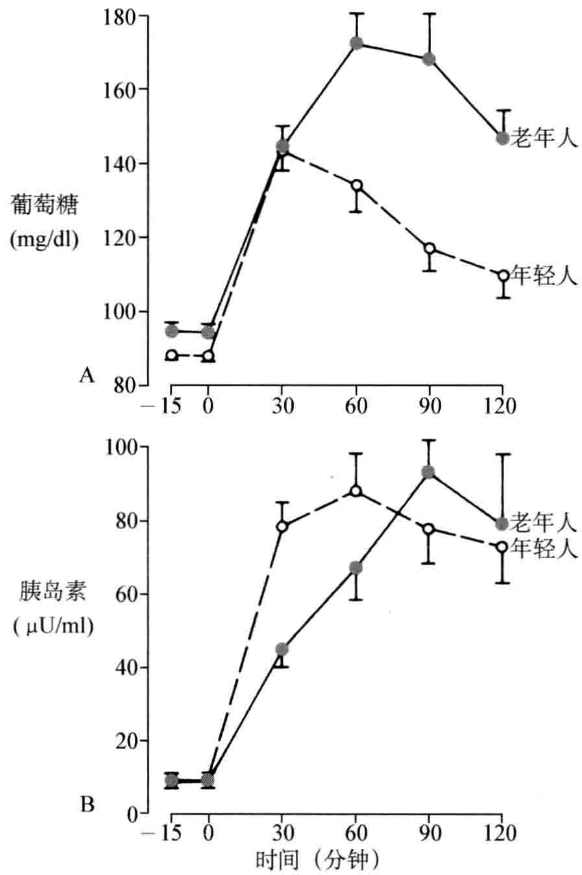



**图 109-3 相对体重和社会经济组别相当的健康老年人($n$＝18)与年轻受试者($n$＝18)口服 100 g 葡萄糖之前与之后的血浆葡萄糖(上图)和胰岛素(下图)水平。受试者平日自由饮食。注意,老年组的空腹葡萄糖水平稍高,口服葡萄糖后恢复葡萄糖水平的时间要晚。另外注意,老年组与年轻组胰岛素水平大致相似(经 Chen M 等人许可后重印。"膳食中糖类对老年人糖耐量减低的影响"。J Am Geriatr Soc. 1987;35:417。)**

糖耐量发展成 IGT 和 2 型糖尿病,胰腺 β 细胞功能的进行性缺陷是其特点。动物研究表明,β 细胞功能随年龄增长下降。但是,之前调查老年人胰岛素分泌的研究存在很大差异。

但是这些人体研究可能未充分论述对胰岛素抵抗的正常适应性反应的重要性。如之前所描述,大多数老年个体都表现出胰岛素抵抗,因此可能发生补偿性胰岛素分泌增多,进而导致循环血液胰岛素水平增高。如图 109-2A 中所示,这是在有肥胖症或其他胰岛素抵抗病因的年轻人中观察到的对胰岛素抵抗的正常适应性反应。此类个体具有较高的空腹胰岛素水平,对葡萄糖负荷的胰岛素反应也更多。但是,尽管老年人同时有胰岛素抵抗,其基础胰岛素水平和刺激胰岛素水平均与对胰岛素敏感的年轻人类似,如图 109-3 中所示。而且,按照胰岛素敏感性准确匹配老年人和年轻人时,发现随着人体正常衰老,β 细胞功能出现绝对受损。此类缺陷在患有 IGT 的老年人中更明显,如图 109-4 中所示。胰腺 β 细胞对胰岛素抵抗的适应性受损是与年龄相关的葡萄糖耐受不良和糖尿病风险的一个重要影响因素。

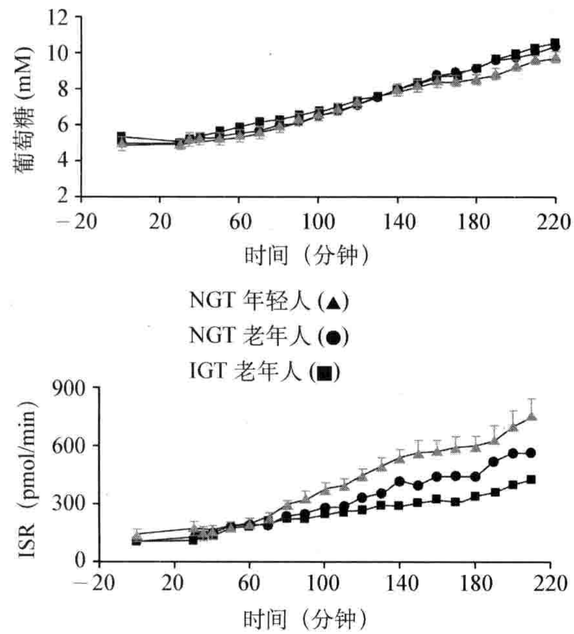
(3)胰岛素分泌受损与胰岛素抵抗之间的相互作用:如图 109-2 中所总结,在 β 细胞功能受损的条件下,会发生不良适应性反应,导致胰岛素分泌受损以及 IGT 和 2 型糖尿病发展。高血糖反过来又直接导致胰岛素抵抗和胰腺 β 细胞功能受损,从而形成一个不良适应机制的恶性循环。

并存疾病是老年人中同时影响胰岛素敏感性和胰岛素分泌的另一个因素。高血压和高血脂在老年人中比较常见,并与胰岛素敏感性降低相关。事实上,已有代谢综合征的描述,其中包括并存高血压、高血脂、中心型肥胖和葡萄糖耐受不良。

有学者认为胰岛素抵抗是联系这种代谢综合征各病症的统一特征;但是,这些病症中胰岛素抵抗是原发性还是继发于这些病症目前还不确定。而且,任何急性疾病都可促发高血糖,因为应激激素会导致胰岛素抵抗,而且紧张疾病期间释放的儿茶酚胺会抑制胰岛素分泌。老年人可能使用的一些药物也可能因为造成胰岛素抵抗而引发高血糖(表 109-2)。

最后,老年多种综合征中常见的病因序列也可能引发老年患者糖尿病:高血糖直接发展成糖尿病,引发急性并发症和高渗性非酮症性昏迷等综合征,随着时间推移,还可能引发微血管病变或大血管病变并发症,如肾病、卒中或心肌梗死等,加上药物诱导的糖调节受损加剧、体力活动减少、进行性残疾和功能衰退,即形成一个病症相互增强的恶性循环,这一循环可能由流感或跌倒等事件触发,而换成年轻人,尤其是无糖尿病的年轻人,则可以经受住。

2. 遗传学　2 型糖尿病有较强的遗传易感性。例如,同卵双胞胎 2 型糖尿病的和合率接近




Chang et al, J Clin Endocrinol Metab 91: 3303–3309, 2006

**图 109-4 年龄对糖耐量正常(NGT)或糖耐量受损(IGT)(根据美国糖尿病协会标准)的人体胰岛素分泌率(ISR)的影响。NGT 年轻人($n$=15,平均年龄=26 岁)、NGT 老年人($n$=16,平均年龄=70 岁)、IGT 老年人($n$=14,平均年龄=70 岁)静脉输注葡萄糖后随时间推移的血浆葡萄糖浓度和 ISR 比较。三个研究组在时间 0 以可变速率开始葡萄糖输注时,葡萄糖水平相当,胰岛素抵抗程度也相似。两个老年组的 ISR 逐渐大幅降低,IGT 老年组受损最严重($P$=0.0002,IGT 老年组与年经组,IGT 老年组与 NGT 老年组,以及 NGT 老年组与 NGT 年经组)。数据为平均值±标准误差。(改编自:Chang AM 等人。"人体衰老过程中受损的 β 细胞功能:对包括烟酸在内的胰岛素抵抗的反应。"J Clin Endocrinol Metab。2006;91:3303.)**

100%。但是,遗传易感性非常复杂,可能是该疾病异质性的一个关键因素。如前文所述,有一些简单的遗传畸变会导致 MODY 等糖尿病综合征。但即使是糖尿病的这一窄小分型,也存在相当程度的异质性,目前发现有不同患病家族至少在六种不同基因中存在缺陷,但都有相似的表型。而且,每种基因缺陷也有异质性,不同家族有不同的基因改变。

2 型糖尿病的情况可能复杂得多,因为涉及不同家族不同个体的多种基因。最后,2 型糖尿病可能有数百种不同分型,已发现不同家族中有不同的基因改变组合。随着这些基因得到识别并且确定其功能,可能开发出新的治疗方案,对特定基因决定的缺陷进行靶向治疗干预。

经过大量人群的全基因组扫描,目前已确定至少有 10 个基因标志物与 2 型糖尿病相关。但是,这些标志物加起来也只解释了很小比例的 2 型糖尿病风险。

总之,老年糖尿病患者的高比率很有可能代表遗传背景与本文讨论的年龄、生活方式相关胰岛素分泌以及胰岛素作用改变之间的相互作用。

3. *糖尿病并发症机制* 长期高血糖可能以多种方式直接引起糖尿病发展。其中一个机制可能是葡萄糖与蛋白质相互作用引起蛋白质糖基化,并继而形成晚期糖基化终末("AGE")产物。AGE 产物可在胶原质等周转代谢缓慢的蛋白质中聚集,可能引起组织损伤。组织暴露于高浓度葡萄糖可导致醛糖还原酶系统的代谢产物聚集,包括山梨糖醇等非代谢分子。这种聚集有可能影响分子能代谢并导致细胞损伤和死亡。由于导致 2 型糖尿病的遗传背景十分复杂,个体的某些遗传背景也可能独立于高血糖影响而直接引起一种或多种糖尿病并发症(如终末期肾病)风险。但是,这种可能性仍属推测。糖尿病与其他合并症之间的相互作用可能引起糖尿病相关并发症的表现和加重。具有高血压的糖尿病患者发生肾病和大血管病变的风险比无高血压糖尿病患者要大。类似地,接受神经毒素剂的糖尿病患者发生神经病的可能性更高。

## 四、预 防

2 型糖尿病是一种进行性糖类代谢失常,经长期发展而成。据估计,糖调节异常可在 2 型糖尿病临床诊断前的 8～10 年检测出。生活方式对 2 型糖尿病病理生理学有重要影响,健康的生活方式能减低糖尿病风险并具有流行病学关联,由此推断,生活方式干预可能防止糖尿病发展。由于糖调节受损是进行性的,在这一过程早期识别高危人群并通过干预防止发展引起了人们极大兴趣。目前有大量证据表明,高危个体可以识别,2

型糖尿病的发展也可延缓。有 IGT 和肥胖症的人似乎可从此类干预受益。高危种族人群或有 GDM 病史的个体似乎也能受益。

此类研究中最大规模的一次是美国开展的多中心糖尿病预防计划(DPP)。该研究招募了有 IGT 的老年人作为受试对象。研究表明,包括热量限制和运动在内的生活方式干预计划对减低 2 型糖尿病发展速度有显著效果,虽然受试者体重只减轻了 5%～7%。DPP 发现,生活方式干预计划对年龄超过 60 周岁的老年人比高危年轻人甚至更有效,与对照组相比,糖尿病发展减慢了 70%。研究还测试了药物干预。DPP 调查中使用了二甲双胍,该药物对延缓年轻受试者的病情发展有效,但在年龄超过 60 周岁的老年受试者中,效果却出人意料地小得多。

随着对 2 型糖尿病遗传学的了解加深,基于基因型在生命早期识别高危个体并进行有效的靶向干预成为可能。旨在防止发展的最初干预试验的成功同时带来了一个问题,即是否以及如何开展筛查,识别高危个体以进行更广泛地临床干预,这个问题目前尚未得到解决。

## 五、表　现

在常规实验室检验中,检出葡萄糖水平较高是老年 2 型糖尿病患者最为常见的表现。糖尿病的标准临床标志是与明显高血糖相关的症状,包括烦渴、多尿、贪食和体重减轻。老年 2 型糖尿病患者可能表现出此类症状,但相对来说这种表现不常见。有些患者的高血糖症可能已发展到导致轻微标准症状的程度,而其他的可能已出现不明原因的体重逐渐减轻。还有的老年患者可能表现出非典型的高血糖症状,如摔倒、尿失禁、疲乏或意识不清。由于 2 型糖尿病可能发展数年而不被发觉,有的老年患者可能一开始出现的是糖尿病并发症的相关症状或结果,如视力丧失(检查中常见的视网膜病变)、蛋白尿或有症状的周围神经病变。

由于 1 型糖尿病胰岛素严重不足,将调动脂肪酸,进而加快酮酸产生,可能导致危及生命的 DKA。尽管 1 型糖尿病一般在生命早期发生,它仍可在任何年龄段发生,包括在老年患者中首次出现。DKA 发展是 1 型糖尿病患者的典型表现形式,但现在认识到具有 1 型糖尿病的人可能在 DKA 发展之前便有长期的异常循环血液葡萄糖水平。而且,早期检出此类高血糖并进行适当糖尿病治疗,有可能杜绝 DKA 发生。老年 1 型糖尿病患者更有可能表现为无痛性过程。

## 六、评　价

糖尿病是一种复杂的疾病,对身体多个系统都可能产生影响,其治疗可能需要一个包括药物和生活方式改变在内的复杂计划。干预策略的选择和患者坚持糖尿病治疗计划的能力可能受限于其他健康问题以及患者的生活环境、经济地位、是否能得到护理人员支持等因素。老年综合评估(见第 11 章)非常适合作为制定老年糖尿病患者治疗计划的基础。

1. 医学评价　建立糖尿病诊断后,需要进行全面的医学评价。由于糖尿病并发症发展风险与高血糖持续时间相关,应尽力查明发病时间。除非按照目前建议,通过每年检测空腹葡萄糖水平对患者进行仔细随访,否则难以确立高危患者 2 型糖尿病的发病时间。由于发病时间通常不确定,即使对新诊断患有糖尿病的老年患者,也应仔细检查是否已有糖尿病并发症。尤其是对具有多年糖尿病病史的患者,在其转至新的卫生保健机构或初级保健医师时,更应进行此类评价。糖尿病眼部并发症的评价应由眼科医师进行,并应提供详细的视网膜检查结果,以免错过糖尿病性视网膜病变的早期征兆。

对糖尿病肾病的评价应包括血清肌酐水平筛查结果。血清肌酐水平较高是预后不良的一个征兆,表示已发生实质性肾损坏,进行性肾功能不全的不可逆过程已经开始。视患者的整体情况而定,可转交给肾病医师以评估肾功能不全的其他潜在病因。应进行蛋白尿筛查以检出对干预有反应的早期糖尿病肾病。尿蛋白定性检测(试纸法)结果阳性表示大量蛋白尿。如经重复检测确诊,该结果本身即表示需治疗干预。但是,尿蛋白定性检测阴性并不能排除早期糖尿病肾病。如果试纸定性检验结果阴性,应送交随机尿样品进行尿蛋白和尿肌酐的定量检测。检测值大于 30 mg/g 时——常称为微量白蛋白尿,表示有早期糖尿病肾病。此类检验应在后续几个月重复两次以确

诊。如果三次检验中有两次阳性,则应进行干预。

应进行仔细的神经学检查,看是否有糖尿病性神经病征兆。该检查应包括单纤维测试。这是一种定性试验,使用10尼龙单纤维在足部不同点进行,患者只需回答是否感觉到单纤维压力。还应使用音叉检测振动觉。这一神经病学评价应联合仔细的足部检查进行,以确定是否存在可能导致皮肤破损的结构异常。

老年糖尿病患者的医学评价还应包括有关其他共存风险因素的信息,如高血压、高血脂和吸烟史。这些情况与糖尿病相互作用,增加了不良心血管事件的风险,因此应在整体患者管理计划中加以处理。应评估仰卧位和直立位血压,因为直立位血压下降可能是糖尿病性神经病的另一标志,常与卧位高血压相关。还应评估泌尿生殖系统,因为糖尿病患者易感与自主神经病变相关的膀胱功能障碍,并因此增加尿路感染和肾损害的风险。据相关报告,性功能障碍在老年糖尿病患者中所占比例较高,表示这一人群在衰老、神经病变与血管疾病之间有相互作用。

还应进行全面的心血管系统评价,因为心血管疾病在老年糖尿病患者中的发生率较高。病史和体格检查应仔细评估脑血管疾病、冠心病以及周围血管疾病证据。提示性病史或体检结果应随同记录更深入地测试,包括颈动脉狭窄或肢体血流的多普勒评价,如有任何提示冠心病的征兆,还应进行心血管应激试验。无症状心肌缺血和心肌梗死在糖尿病患者中似乎更为常见。因此,应激试验的阈值应较低。

老年糖尿病患者的药史对识别可导致患者高血糖(表109-2)的药物治疗以及识别可能影响糖尿病治疗的潜在药物相互作用都很重要。初步评估还应包括膳食史、潜在营养问题检查以及口腔健康评估,因为膳食干预几乎是所有糖尿病患者治疗计划的一个重要组成部分。请特别关注膳食的营养师协助完成这部分评价,往往很有帮助。应特别注意饮食习惯、种族对食物的偏好以及膳食模式。

2. 其他评价部分

(1)糖尿病知识:由于糖尿病控制非常复杂,一般要求同时从生活方式和药物两方面进行干预,患者或护理者必须积极参与患者自身护理并负责其中许多方面。检查患者对糖尿病及其并发症的了解尤其重要。目前有标准的糖尿病知识测验,也可以通过让患者与糖尿病教育家或经适当培训的护士进行面谈来确定患者对糖尿病知识的了解程度。糖尿病教育计划成为治疗计划一部分后,可向新患者介绍这些知识,或补充现有患者对糖尿病认知不足的方面。

(2)功能状况:对老年糖尿病患者的综合评估应包括对日常生活活动和器械性日常生活活动的观察。糖尿病使患者的功能缺陷风险增加。制定糖尿病治疗计划时必须同时考虑此类功能限制。除对功能状态的一般评估外,还需评价患者和护理者进行糖尿病特定功能任务的能力。例如,在家监测葡萄糖或自行注射胰岛素要求特定的能力。

(3)认知和社会心理状况:由于糖尿病控制计划非常复杂,必须评估患者的认知状况才能制定适当的治疗计划。应开展认知测试筛查,并根据筛查结果或认知能力下降史进行进一步详细测试。认知功能可因糖尿病引发脑血管疾病、高血糖假定的直接影响导致认知轻微受损、以及糖尿病治疗导致低血糖而受到直接影响。糖尿病的许多方面都需要复杂的认知技能。类似的其他精神疾病如抑郁症或躁郁症,也可能对糖尿病治疗干预决策有重要影响。认知障碍与临床抑郁症在患有糖尿病的老年人中比在无糖尿病的老年人中更常见。

患者的社会经济地位与生活情况也可能对糖尿病治疗计划有重要影响。家中或附近有护理者可以补偿患者自护能力的一些限制,并能改变可影响糖尿病控制的一些生活方式。经济问题可能影响患者坚持昂贵药物疗程的能力,制定治疗计划时需考虑文化影响。在进行这方面的患者评价时如能获得社工或经适当培训的护士的协助,将大有帮助。

(4)整体健康状况:需记录存在的其他医学问题,因为有关糖尿病干预程度的决策需结合患者的整体健康状况、疾病负荷以及有关功能状况和预期寿命的预后考虑。充血性心力衰竭或不可控制性癌症可显著缩短患者的预期寿命,因此有此类疾病并存将影响糖尿病控制强度的决策。

## 七、糖尿病控制

1. 一般方法　制定老年患者糖尿病控制计划的第一个关键步骤便是确立治疗目标。基础糖尿病护理计划的总体治疗目标是预防代谢失偿以及控制其他可导致任何糖尿病患者长期并发症的风险因素。通过控制高血糖来减少葡萄糖毒性(某些学者认为是导致长期糖尿病并发症的一个作用因素)是总体风险减低策略的一个组成部分。这一策略必须包括大量识别和控制高血压、脂质代谢失调和吸烟史的工作。因此,有必要为许多老年糖尿病患者制定一个复杂、多方面的治疗计划。由于其他章节介绍了高血压病(第 81 章)和血脂异常(第 110 章)的控制,本章仅简要带过这两个方面,而将重点放在高血糖控制上。但是,传统心血管风险因素的控制对成功的糖尿病控制绝对至关重要。不幸的是,许多研究都记录目前尚无成功的标准临床实践可实现这些目标。

对某些患者来说,尝试制定一个复杂的糖尿病控制计划可能既不可行,又不合适。表 109-4 列出了决定是否要尽力将糖尿病并发症风险减至最低时要考虑的一些因素。预期剩余寿命有限确实可缩短长期并发症发展和进行的时间。但由于老年人的预期寿命越来越长,只有那些年龄极大或患有明显缩短预期剩余寿命的并存疾病的老年人,才可从积极的治疗计划中排除。例如,对一个最近诊断患有糖尿病而无其他疾病的 75 岁妇女来说,没有理由放弃风险减低目标,因为她的预期剩余寿命可能有 15 年或更长。由于旨在减低糖尿病风险的治疗计划的潜在复杂性,患者得到充分信息后坚持计划非常关键。支持环境包括一支强大的糖尿病治疗小组和充分的经济支援,也非常重要。没有医护小组的努力,要实现这一治疗目标也相当困难。医护小组必须相信,实现治疗目标将真正有益于患者的长期健康。

表 109-4　设定老年患者糖尿病治疗目标时应考虑的因素

| |
|---|
| 患者的预期剩余寿命 |
| 患者喜好和努力 |
| 初级保健医师的信念(如血糖控制能否预防并发症) |
| 社会支持和服务的可得性 |
| 经济问题 |
| 并存健康问题 |
| 　重大精神疾病 |
| 　重大认知障碍 |
| 　糖尿病并发症 |
| 　糖尿病功能状态重大限制 |
| 疗法复杂性 |
| 严重低血糖风险 |

有关强化治疗计划的任何决策都必须考虑并存疾病以及患者疗法的整体复杂性。例如,老年患者存在晚期糖尿病并发症则可放松对高血糖或血脂异常的控制。有重大精神病或认知障碍也可能排除强化控制计划。对于具有严重低血糖症(参见本章稍后"低血糖症"一节)风险的患者,需调高其高血糖控制的目标。另一方面,某些老年人可投入大量时间进行自己的健康护理,并能针对多种健康问题进行复杂多药物干预。基于此处描述的初步综合患者评估,许多老年糖尿病患者可能归入适合设定强化治疗目标的类别。

2. 心血管风险因素控制　第 81 章和第 110 章分别有对高血压和脂质代谢异常控制的描述。由于糖尿病患者具有较高风险,高血压检测、评价和治疗国家联合委员会的第七次报告以及 ADA 均建议设定不超过 130/80mmHg 的血压目标。如第 110 章所述,许多糖尿病患者具有血脂异常,因此必须注意其三酰甘油和胆固醇水平。糖尿病往往会引发心脏病。因此,ADA 和美国国家胆固醇教育计划(NCEP)建议设立积极的干预目标[低密度脂蛋白(LDL)胆固醇<100 mg/dl],即使患者无已知心脏病史。对于年龄超过 40 岁的糖尿病患者,建议不管基线 LDL 如何,他汀类药物治疗均应实现 LDL 降低 30%～40%的目标。对于伴显性心血管疾病的糖尿病患者,ADA 还提出了 LDL 胆固醇<70 mg/dl 的可选目标以及三酰甘油水平<150 mg/dl、HDL 胆固醇 >40 mg/dl 的建议目标。

使用阿司匹林可减低糖尿病患者的心血管疾病风险。因此,老年糖尿病患者除非有禁忌证,否则应每天给予一片阿司匹林。为减低葡萄糖全身毒性,应制定替代方案,而不仅仅是降低循环血液葡萄糖水平。有医药公司正努力开发抑制 AGE 产物形成的药物,但目前尚无任何临床可用的此类药物。此外,醛糖还原酶抑制药已通过测试,并

继续经历各研究阶段。

3. *预防微血管病变并发症* 血管紧张素转化酶(ACE)抑制药和血管紧张素受体阻滞药可降低从微量白蛋白尿到显性蛋白尿进而到糖尿病肾病的发展速度。对于有肾病证据的任何患者，应在其治疗计划中加入ACE抑制药和血管紧张素受体阻滞药。对于此类个体，严格的血压控制也非常重要。

激光治疗可减低糖尿病性视网膜病变患者发生视力丧失的比率。因此，早期检测非常关键。尽管通过眼科检查筛查视网膜病变确实有效，只有50%或不到的糖尿病患者接受建议进行每年筛查视网膜病变。

4. *其他糖尿病并发症* 要预防老年糖尿病患者发生截肢，必须仔细留意周围血管疾病、神经病和足部护理。虽然微血管病变和周围神经病变可导致皮肤破损和愈合受损，糖尿病患者明显可从大血管疾病治疗中受益，因为大血管疾病是糖尿病患者下肢缺血的主要诱因。由于神经病是隐伏的，应教导患者每天仔细检查其足部，糖尿病临床就诊中也应将足部检查作为例行部分。尽管除降低葡萄糖水平以期达到正常外，目前尚无其他治疗方法可减低神经病发展速度，已有多种治疗神经病的药物在开发中。

疼痛的神经病是一种常见的糖尿病并发症。伴神经病患者的糖尿病控制的第一步应以实现稳定和最佳血糖控制为目标。许多患者需要对疼痛症状进行药物治疗。有多种药物对疼痛性糖尿病性神经病的控制有效。疼痛控制可先从乙酰氨基酚开始。有时可能有必要使用阿片类镇痛药。老年患者，尤其是伴肾病患者应避免使用非甾体抗炎药。美国食品药品管理局(FDA)认可了两种药物用于疼痛性糖尿病性神经病：去甲肾上腺素和5-羟色胺再摄取抑制药度洛西汀与兴奋性神经递质释放抑制药普瑞巴林。其他已经使用的药物包括抗抑郁药、硫辛酸、加巴喷丁、卡马西平和局部用药的卡普欣乳膏。

5. *高血糖控制* 糖尿病控制的一项主要挑战是设立适当的高血糖治疗目标。ADA建议餐前葡萄糖水平90～130 mg/dl，血红蛋白$A_{1C}$≤7%，血红蛋白是血糖控制的主要目标。但是，ADA同时指出，目标应根据个体而定，特定人群(包括老年人)需要特别考虑。与此类似，加州保健基金会/美国老年医学会(CHF/AGS)改善老年糖尿病患者护理的专家组于2003年建议，应根据个体设立血红蛋白$A_{1C}$目标值，对于功能状态良好的、相对健康的老年人来说，≤7%的目标值较为合理。更为严格的血糖目标(如正常血红蛋白$A_{1C}$<6%)虽然能进一步减少并发症，却加大了低血糖症风险。因此，目前未就此类目标作任何建议，要等现行的强化治疗试验结果出来再定。CHF/AGS专家组还建议，对体弱的老年患者、预期剩余寿命不到5年的人以及强化治疗风险在临床上超出受益的人，可为血红蛋白$A_{1C}$设立8%的目标值。

由于测定糖尿病并发症速度较困难，且这些并发症需要较长时间发展，目前对高血糖程度与并发症发展速度之间的关系尚无足够认识。通过大量研究，如美国国家卫生研究院针对1型糖尿病患者的糖尿病控制和并发症试验以及英国针对2型糖尿病患者的前瞻性糖尿病研究，有越来越多的证据表明，旨在实现正常葡萄糖水平的强化糖尿病治疗可减低糖尿病微血管病变并发症的发展速度。到目前为止，尚无证据表明1型糖尿病和2型糖尿病之间，导致糖尿病并发症的基础机制不同。在得到进一步信息之前，ADA和CHF/AGS专家组的建议对许多老年患者似乎都很合理。不幸的是，与其他患者组类似，只有少数老年糖尿病患者实现了高血糖治疗的这些目标，如图109-5中所示。

不管是否决定通过强化高血糖控制来预防糖尿病并发症，都应将基本目标作为几乎所有糖尿病患者治疗计划的一部分。如果循环血液葡萄糖水平在200 mg/dl范围内，不大可能发生伴减重、肌消耗和降解状态的代谢失偿。这似乎是基础糖尿病护理的一个合理最低靶值目标。这一目标可解读成空腹葡萄糖水平在160 mg/dl范围内，血红蛋白$A_{1C}$值在8%～9%。

6. *基础护理* 所有糖尿病患者都应接受糖尿病基础教育，了解糖尿病是什么、有哪些长期并发症、定期评价的重要性以及可减低风险和有助糖尿病控制的基本生活方式的改变，包括膳食和运动的基本原则。基础糖尿病护理应包括每年随访和糖尿病并发症发展的重新评价，以及对这些

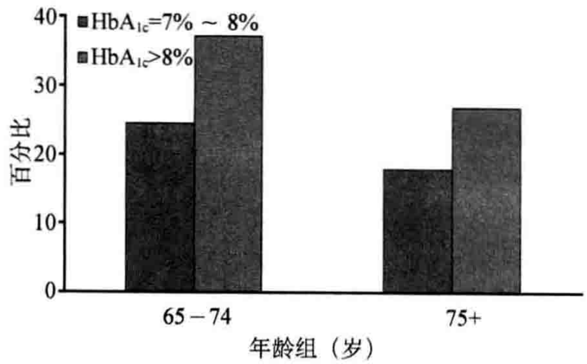



**图 109-5 NHANES Ⅲ中未实现美国糖尿病协会建议的血红蛋白 $A_{1C}$（$HbA_{1C}$）水平（$HbA_{1C}>7\%$）的老年糖尿病患者百分比。患者按年龄组并依据其 $HbA_{1C}$ 位于 ADA 建议治疗（>8%）还是不建议治疗（7%到 8%）区间进行分析。（数据由 Shorr RI 等人提供。"老年 2 型糖尿病患者的血糖控制：第三次全国健康与营养监测调查结果"，1988-1994. J Am Geriatr Soc. 2000;48:264。）**

并发症的适当干预。对接受胰岛素或磺酰脲类药物治疗的患者，其基础糖尿病教育计划还应包括识别和治疗低血糖。

7. *积极护理* 符合积极治疗计划条件的个体还应接受所有方面的基础糖尿病护理。虽然 ADA 和 CHF/AGS 专家组对血红蛋白 $A_{1C}$7%的建议治疗目标可能需要付出相当努力和细心才能实现，但仍须进行积极的高血压、血脂异常和吸烟史检测和治疗。还应定期监测糖尿病并发症并建立特定于并发症的干预措施。除基础糖尿病教育外，还应培训参加积极治疗计划的患者在家中定期进行血糖监测并熟悉高血糖的各种治疗方法，包括规定膳食、运动和药物。此类患者应参加正式的糖尿病教育计划，以彻底掌握这些资料。积极治疗计划应包括多学科糖尿病医护小组的帮助。

8. *高血糖的具体干预* 对每个老年糖尿病患者都应做出决策，是以基础糖尿病护理为目标还是以积极治疗计划为目标。一旦做出决策，便可根据个体患者的具体情况——可通过初步综合评估部分确定——从越来越多的治疗选项中进行选择，制定个体化的治疗计划。

（1）膳食：膳食干预长久以来都是高血糖控制的一项基础措施。ADA 目前建议在所有糖尿病护理计划中包括营养治疗，但这应根据每位患者个体化。确保提供足够的维生素和矿物质以满足基本膳食需求，这对任何膳食建议都是基本的。多年以来，膳食补充剂被用作糖尿病治疗的辅助手段，如维生素 C、维生素 E 或 B 族维生素，以及锌或铬等矿物质，以补偿与糖尿病相关的耗损，从而改善代谢状态，并可能进一步减少各类并发症的发生率。但是，并无有力的证据表明这些膳食补充剂可改善高血糖控制或影响糖尿病并发症。任何膳食计划都需考虑膳食的两个方面：总热量摄入——这是维持或减轻体重的一个关键因素；以及膳食组成——即脂肪、糖类和蛋白质的热量分布。

①热量摄入。热量限制一般是控制超重糖尿病患者的最初方法的一个组成部分。由于常需要维持肌肉和骨骼质量，热量限制的目标是减少脂肪量，尤其是中枢脂肪量，后者对缓解肥胖相关胰岛素抵抗起着关键作用。肥胖的一项标准是 BMI 达 30 $kg/m^2$。对于 BMI 超过 30 $kg/m^2$ 的任何患者，都应考虑努力减重。BMI 超过 25 $kg/m^2$ 被用作超重标志，可能表示需要限制热量摄入。如第 39 章中所论述，瘦体重可能随年龄增长而下降，因此老年患者按照平常的 BMI 标准可能算不上超重，但脂肪量或中枢脂肪量却可能增加。通过腰部测量或计算机断层扫描记录中枢脂肪量，可能提示对此类个体需要限制热量摄入。体重相对正常但中枢肥胖的人很有可能瘦体重已经下降，限制热量摄入可能加剧这一情况。对于未超重且无中枢肥胖的个体，其高血糖治疗计划中无需限制热量摄入。

虽然有多种膳食对短期内实现减重很有效，但长期维持减重仍是一项重大挑战。某些个体能大幅减重并维持。因此，应向患者提供热量限制帮助，为减重计划提供支持。总体而言，通过行为修正来改变膳食习惯是最成功的长期方法。适度的减重可对胰岛素抵抗程度和葡萄糖水平控制产生重要影响。这种方法包括设立减重不超过 5%～10%的现实目标，即使不能实现小于 25$kg/m^2$ 的正常 BMI。使用药物帮助老年糖尿病患者减重，其作用尚不明。目前针对肥胖调节食物摄入的知识迅猛增长，市场上很有可能会出现帮助

减体重的新药。如果有针对老年人群效力与风险的明确研究结果证明，可在膳食治疗中结合使用这些药物，但目前减肥药剂都缺乏相关证据。

②膳食组成。一般美国人的膳食约有45%的热量来自糖类，40%来自脂肪，15%来自蛋白质。虽然过去曾建议多种整体膳食组成变化，但目前无此类建议。ADA的目前建议与美国心脏协会和其他组织的一致，都建议饱和脂肪相对较低（占总热量不到7%）的膳食，尽量减少反式脂肪的摄入，并将胆固醇摄入限制在每天200mg以下。对糖尿病患者这种建议尤其合理，因为该患者人群中与动脉粥样硬化相关的并发症发生率极高。如果并存血脂异常需要控制，这些建议与膳食规定并不冲突。

对于接受胰岛素治疗的患者，在膳食组成、糖类摄入以及时间上控制膳食摄入尤为重要。可通过ADA膳食交流计划为此类患者提供维持膳食摄入一致性的指导。营养咨询对协助患者坚持膳食计划很有帮助。

③老年人的膳食问题。如表109-5中所总结，对老年糖尿病患者的膳食控制需要考虑多个特殊问题。行动严重受限的老年患者可能不大活动，热量利用率较低。因此，可能需要将热量摄入限制在较低的水平，才能实现明显的减重。这种情况下，热量限制和减重的潜在受益需能抵消营养不足相关并发症潜在风险。此类患者可能在准备食物与买入食物两方面都存在困难。而且，膳食习惯经长期形成，并有文化背景，改变起来尤为困难。老年人，尤其是独居的男性，食物准备技能

**表109-5 膳食治疗老年糖尿病患者的特殊注意事项**

| |
|---|
| 食物取得 |
| 　功能障碍 |
| 　　膳食准备技能不足 |
| 　　缺少获取食物的正规或非正规支持 |
| 财力有限 |
| 食物摄入 |
| 　味觉和嗅觉鉴别能力下降 |
| 　齿列不良和(或)口腔干燥 |
| 膳食习惯根深蒂固 |
| 过去经历和对食物的种族性偏好 |
| 认知功能障碍 |

有限。认知功能障碍可能使遵守膳食规定尤为困难。如果有足够的护理者支持和(或)社工服务，帮助患者在家中准备膳食，则可解决所有这些问题。

老年人常见的味觉与口腔健康问题可能进一步限制患者对规定膳食的适应。糖尿病可加剧口腔健康问题，增加牙周疾病发生率。随着越来越多的老年患者牙齿保留时间更长，这可能成为一个日益普遍的问题。由于老年人唾液腺分泌减少，口腔干燥也更常见，有时还因并存的药物使用而加剧。

(2)运动：运动计划可能是高血糖控制的一个重要组成部分。运动计划可增加热量支出，增强超重糖尿病患者的减重效果。它还有助于防止通过热量限制实现减重后的体重反弹。简单地增加体力活动，如伸展运动或散步，虽然可能有助于提高整体功能能力，但对总热量支出只起到轻微的效果。不过，越来越多的证据表明，运动训练可改善胰岛素介导的葡萄糖摄入，增强胰岛素敏感性。因此，运动训练除了可增强减重计划的效果外，还能起到其他有益作用。而且，糖尿病患者可通过运动训练增强心血管功能，降低血压并改善脂质分布。第114章更详细地论述了运动训练在老年个体中的作用。

光靠运动训练不能取得改善糖尿病患者循环血液葡萄糖水平的一致效果。基于之前所述的各种原因，运动可以是药物治疗的有用辅助手段，帮助增强降糖药物的效力。由于老年糖尿病患者冠脉疾病的患病率较高，而且可能无症状或为非典型症状，因此务必先对此类患者进行有医学人员监测的负荷试验，然后再决定能否加入有难度的运动训练计划。对老年人应考虑的另一个问题是直立式运动，如慢跑等，是否可能造成足部和关节损伤。在运动训练之前和期间，应特别注意老年人的足部检查。最后，运动训练还能增强肌肉对葡萄糖的摄取，还有助于减少接受降糖药物治疗的患者发生低血糖症的风险。“低血糖症”一节对老年糖尿病患者的低血糖症相关问题作了更详细的介绍。

(3)非胰岛素药物：有越来越多的非胰岛素药物可用于控制老年糖尿病患者的高血糖。表109-6列出了市面上的这类药物并总结了一些剂量和作用机制信息。不同类别的药物具有不同的

作用机制，随着对2型糖尿病异质性的更深入了解，制定个体化治疗方案的机会越来越多。对2型糖尿病患者的临床试验表明，所有这些药物对降低葡萄糖水平都很有效。它们中有些还可作为1型糖尿病患者胰岛素治疗的辅助药物，帮助降低葡萄糖水平。药物的效力必须结合患者的治疗目标来考察。例如，这些药物对实现高血糖控制的基本目标常常很有效，即平均葡萄糖水平在200 mg/dl范围内，并避免与糖尿病控制不良相关的分解代谢作用。但对实现积极高血糖治疗目标，这些药物就没那么成功了，即Hgb $A_{1C} \leqslant 7\%$且空腹葡萄糖水平接近正常范围。事实上，即使在精心开展的相对短期临床试验中，也只有少数2型糖尿病患者能通过其中一种药物或药物组合实现上述高血糖控制的严格目标。因此，对未能通过膳食调节和运动等生活方式改变实现高血糖控制的老年患者，应进行一种或多种这类药物的治疗试验。此类治疗试验应在保持整体治疗目标的前提下在短期内进行。对于未能通过此类试验实现或维持治疗目标的大量患者，患者和医务人员都应作好准备，采用包括胰岛素治疗在内的更为积极的疗法。

①磺酰脲类药物。磺酰脲类药物在市场上已存在多年，曾是老年糖尿病患者使用的主要口服药物。第一代磺酰脲类药物已很少使用，表109-6只包括第二代磺酰脲类药物。由于磺酰脲类药

表 109-6 高血糖控制药物(胰岛素除外)

| 通用名 | 商品名 | 通常每日剂量 | 作用机制 |
|---|---|---|---|
| 磺酰脲类(第二代) | | | 增强胰岛素分泌 |
| 格列本脲 | Amaryl | 1～8 mg，单次 | |
| 格列吡嗪 | Glucotrol | 10～20 mg，单次或分次 | |
| 持续释放格列吡嗪 | Glucotrol XL | 5～20 mg，单次或分次 | |
| 格列本脲 | Diabeta，Micronase | 2.5～20 mg，单次或分次 | |
| 微粉化格列本脲 | Glynase | 1.5～12 mg，单次或分次 | |
| α-葡萄糖苷酶抑制药 | | | 降低葡萄糖吸收 |
| 阿卡波糖 | Precose | 25～100 mg，每日三次 | |
| 米格列醇 | Glyset | 25～100 mg，每日三次 | |
| 双胍类 | | | 降低肝糖生成 |
| 二甲双胍 | Glucophage | 1500～2550 mg divided | |
| 噻唑烷二酮类 | | | 增强胰岛素敏感性 |
| 吡格列酮 | Actos | 15～45 mg，单次 | |
| 罗格列酮 | Avandia | 2～8 mg，单次或分次 | |
| 美格列奈 | | | 增强胰岛素分泌 |
| 瑞格列奈 | Prandin | 0.5～2 mg，每日三次(饭前) | |
| D-苯丙氨酸衍生物 | | | 增强胰岛素分泌 |
| 那格列奈 | Starlix | 60～120 mg，每日三次(饭前) | |
| DPP-4抑制药 | | | DPP-4抑制药，降解天然GLP-1 |
| 西他列汀 | Januvia | 100 mg，单次口服 | |
| GLP-1类似物 | | | 增强依赖葡萄糖的胰岛素分泌 |
| 艾塞那肽 | Byetta | 5～10 mcg，皮下，每日2次(饭前) | 降低胰高血糖素分泌<br>减缓胃排空 |
| 胰淀素类似物 | | | 与餐时胰岛素共同作用以减少餐后葡萄糖 |
| 普兰林肽 | Symlin | 餐时胰岛素辅助用药，皮下，每日3次(饭前) | |

DPP-4＝二肽基肽酶-4；GLP-1＝胰高血糖素样肽-1

物存在时间长，有关其作用机制和不良反应已有大量认识。主要作用机制是增强内分泌胰腺β细胞的胰岛素分泌。事实上，胰腺β细胞上有一个磺酰脲受体，该受体与葡萄糖诱导的胰岛素分泌的信号机制有紧密关联。

还有一些证据表明，磺酰脲类药物治疗可增强对周围组织中胰岛素的敏感性。虽然胰岛素作用增强可能源于磺酰脲类药物对周围组织的直接影响，但胰岛素敏感性提高更有可能继发于葡萄糖水平降低，因为高血糖本身似乎是导致糖尿病患者胰岛素抵抗的一个因素。

磺酰脲类药物有较长时间的安全记录，需要注意的主要不良反应是低血糖症。建议对老年人使用保守剂量。已发现格列本脲与老年患者的低血糖症相关，但它仍是最常使用的磺酰脲类药物，且比其他药物更有效。对伴肾功能不全或严重肝病的患者不得使用这类药物，因为它们依靠肝代谢，依靠肾排出。某些患者还观察到低钠血症并发症。由于使用噻嗪类利尿药有类似风险，担心有低钠血症时应避免组合使用噻嗪类和磺酰脲类药物。

②α-葡萄糖苷酶抑制药。这些药物通过抑制负责在吸收之前分解碳水化合物的主要胃肠道(GI)酶起作用。它们对降低餐后葡萄糖水平升高尤其有帮助，可作为其他药物治疗的辅助药物。主要不良反应限于胃肠道(肠胃气胀、腹泻、腹部疼痛)，因为这些药物不会被大量吸收。这些药物对糖尿病控制较好的老年人很有用，相对安全。血红蛋白 $A_{1c}$预计可下降约 0.5%。

③双胍类。二甲双胍似主要通过抑制肝葡萄糖产生起作用。基础肝糖产生较高是导致糖尿病患者空腹高血糖的一个重要因素。二甲双胍对肝的精确作用机制尚未知，而且二甲双胍对增强周围组织胰岛素敏感性的轻微影响证据有些不一致。二甲双胍最常见的不良反应是某些胃肠不适，在某些患者中，这可能与食欲下降和适度减重有关。虽然有学者认为这对参加减重计划的患者可能有益，这种作用需与症状程度和特定个体热量摄入减少和减重的适宜性相权衡。已知双胍类药物还与特定情况下危及生命的乳酸性酸中毒有关。虽然这种并发症在使用二甲双胍的患者中似较罕见，但在可能为患者带来乳酸性酸中毒发展的风险情况下，应避免使用该药物。对有慢性充血性心力衰竭的患者不得使用该药物，因任何可导致组织灌注下降(乳酸性酸中毒的促成因素)的重大疾病而入院急诊时，也应暂停用药。对有严重肝病或肾功能不全(男性肌酐水平≥ 1.5 mg/dl，女性≥ 1.4 mg/dl)的患者，也应避免使用二甲双胍。年龄在 80 周岁或以上的患者，考虑二甲双胍治疗时，应检测肌酐清除率。

④噻唑烷二酮类。此类药物似主要通过增强周围组织和肝对胰岛素的敏感性起作用。这种作用机制是市面上其他药物种类的补充。外周胰岛素抵抗是引发糖尿病的代谢综合征的一个关键部分，使用以这种异常为标靶的药物很有吸引力。已发现这些药物对老年人均有类似的效力和不良事件。其缺点之一是经济性，它们是目前广泛用于糖尿病治疗的药物中较昂贵的一类。这些药物可能导致液体潴留，因此不得用于心力衰竭的患者。对噻唑烷二酮类罗格列酮减少心血管事件或降低死亡率的有效性的整体分析让人失望，有的分析甚至发现这种药物反而增高了(而不是降低了)发生率。因此，对这些药物改善预后的作用仍有争议。

⑤美格列奈。瑞格列奈能增强胰岛素分泌，但作用机制与磺酰脲类药物不同。瑞格列奈能迅速增强胰岛素分泌，在即将用餐时使用。它能显著改善餐后葡萄糖水平，但同时也会降低空腹葡萄糖水平。药效适中。虽然瑞格列奈的药动学并无年龄差异，但在老年人中使用不多。在一项针对老年 2 型糖尿病患者的研究中，发现瑞格列奈和格列本脲降低 $A_{1c}$ 水平的程度相似，但瑞格列奈组低血糖症更少。由于瑞格列奈水平较高，该药物不得结合二甲苯氧庚酸使用。

⑥D-苯丙氨酸衍生物。那格列奈直接作用于胰腺β细胞，能快速刺激胰岛素分泌。由于起效迅速，持续较短，该药物主要用于餐时胰岛素分泌需要。该药物应在餐前短时间内使用，标准剂量 120 mg，也可提供 60 mg 的剂量。无需针对老年人调整剂量。由于该药物对胰岛素分泌的影响与葡萄糖水平相关，且作用时间短，不管是单独使用还是结合其他药物(如二甲双胍)使用，发生低血糖症的比率都较低。目前尚未得知任何药物相互作用，因此那格列奈可用于伴肾功能不全的患者。

⑦二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制。肠降血糖素激素是餐时随葡萄糖水平升高而释放的一种肠道激素，可引起葡萄糖依赖性胰岛素分泌。天然肠降血糖素激素[如胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和肠抑胃肽（GIP）]在被二肽基肽酶-4分解时具有极短的半衰期，因此无法用于治疗性处理。2006年问市的西他列汀可抑制DPP-4，故能增强和延长肠降血糖素激素的作用。西他列汀适用于单药治疗，也可与二甲双胍或噻唑烷二酮类结合使用。建议剂量为每日口服100 mg，也可提供25mg和50 mg的片剂。这种药物不会导致减重，但有一些非特异性不良反应，包括鼻咽炎和头痛等。在包括老年人的初步安全和效力研究中，未注意到有整体性差异。

⑧胰高血糖素样肽-1（GLP-1）类似物。GLP-1类似物艾塞那肽于2005年问市。艾塞那肽与天然GLP-1类似，但按药物用量使用时，可增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌，抑制胰高血糖素分泌，延缓胃排空，减少食物摄入和体重。

最开始可分别在早餐和晚餐前60分钟内任意时间通过剂量笔取5mcg皮下注射艾塞那肽，每天2次。治疗1个月后，可将剂量增加到10mcg，每天2次。艾塞那肽主要是改善餐后高血糖，但同时也会适度降低空腹葡萄糖水平。艾塞那肽已被批准用于接受磺酰脲类药物和（或）二甲双胍和（或）噻唑烷二酮类药物治疗但未达到足够血糖控制的患者的辅助治疗。这种药物在老年人中使用较少。初步研究包括中年后期和60岁出头的患者。不良反应包括恶心/呕吐和低血糖症（结合磺酰脲类药物治疗时）。应警惕严重肾损害和胃肠疾病。

⑨联合治疗。联用这些口服药物或联用其中一种或多种口服药物/注射药物与胰岛素在理论上很值得尝试，因为各类药物的作用模式不同。因此，联合治疗可应对糖尿病高血糖病理生理学的不同方面，可在不使毒性增效的前提下实现治疗增效。整体来说，此类联用的效果是叠加的。

对于老年患者，联合治疗逻辑应与每个添加药物增加的成本和增加的不良反应风险相权衡。而且，需考虑多种并存疾病的混杂用药的可能性，如高血压、高血脂、骨关节炎和冠脉疾病等。必须谨记患者的总体治疗目标。添加第二种或第三种口服药物或注射药物而不能实现接近正常血糖量的目标，可能表示需使用胰岛素。

（4）胰岛素治疗：1型糖尿病患者需使用胰岛素。胰岛素也常用于2型糖尿病患者，作为主要的降糖药，或在急性负荷疾病住院期间或围术期，口服药物可行性或效果可能欠佳的情况下，用于维持合理的葡萄糖控制。

①胰岛素优势。自1922年被发现以来，胰岛素的临床使用经验到目前已超过75年，有大量证据表明它对拯救伴DKA的1型糖尿病患者的生命有效。胰岛素有多种剂型，作用时间不一，允许制定个体化的治疗计划。胰岛素是一种天然激素，在糖尿病患者中相对或绝对不足，因此其使用符合内分泌缺陷综合征的激素替代理念。目前使用的所有形式胰岛素几乎都与人胰岛素相同，或稍作了分子改造，因此过敏反应的发生率极低。胰岛素使用几乎没有任何已知的药物相互作用——至少从药动学来看如此——也几乎没有任何绝对禁忌证。

通过适当的剂量调整和葡萄糖水平监测，胰岛素可安全用于伴肾功能或肝功能不全、无法进食或处于重大疾病期间的患者。胰岛素本身相对便宜，但包括频繁葡萄糖监测在内的胰岛素治疗整体计划可能花费较高。虽然适当的胰岛素使用可能是一项复杂的挑战，但它能鼓励患者和（或）护理者积极进行患者自护。最后，从实现治疗目标角度来看也是最重要的，胰岛素几乎能有效降低任何患者的葡萄糖水平，而且在剂量足够的情况下，如果疗法强度足够，至少有可能使循环血液葡萄糖水平回归正常。

②胰岛素不足。胰岛素的缺点之一是需要注射才有效果。（吸入型胰岛素2006年问市，但因为担心带来长期肺毒性，目前市场上无售。）注射对少数患者来说是一项难以克服的心理障碍。对其他人来说，由于功能限制或缺乏护理者支持，胰岛素注射可能不可行。但是，很多老年患者都能通过训练学会适当使用胰岛素。胰岛素是一种强效药物，必须仔细测定剂量以最小化低血糖症风险。意外过量是很危险的。胰岛素控制要解决的最常见问题是低血糖症风险，该病症在本章稍后的“低血糖症”一节有更详细的介绍。

③胰岛素疗法。胰岛素有多种疗法选择，可

能使制定治疗计划变得复杂。但是,如果患者的目标是基础高血糖治疗计划,2 型糖尿病患者往往可以通过每天注射一次长效胰岛素类似物或两次中效胰岛素实现这一目标。1 型糖尿病患者可能需要每天注射三到四次混合中效和短效胰岛素以实现基本治疗目标。某些 2 型糖尿病患者还可以每天注射一到两次中效胰岛素实现积极的控制目标,只要总剂量足够。对某些 2 型糖尿病患者,可能需要混合短效和中效胰岛素,并增加胰岛素注射频率,以实现积极的治疗目标。

更新的改良胰岛素制剂可帮助实现治疗目标。甘精胰岛素(Lantus)经改良可延缓分解。它有持续 24h 的稳定作用时间,因此可每天给予一次实现基础胰岛素替代。甘精胰岛素是一种透明溶液,无需再缓释,这是长效/中效胰岛素吸收差异的主要原因。

临床试验和药动学数据表明,甘精胰岛素可改善糖尿病患者的控制,晚间低血糖发生率低,无明显峰值,作用期长,患者之间吸收差异小。甘精胰岛素可按 0.2 单位/(kg·d)的剂量每天皮下注射,或在一开始每天单次注射 10 个单位,然后根据需要调节。甘精胰岛素不能与其他任何胰岛素混合。现在还有地特胰岛素(Levemir)。地特胰岛素与白蛋白高度结合,可延缓皮下间隙吸收。开始剂量可为 0.2~0.5 单位/(kg·d)[对首次使用胰岛素的患者,0.1~0.2 单位/(kg·d)],每天傍晚或睡时注射一次。但是,使用低剂量时要求每天注射 2 次,间隔 12 小时。

门冬胰岛素(NovoLog)和赖脯胰岛素(Humalog)是起效极快且持续时间短的药物。这些胰岛素在餐前短时间内注射,与常规长效胰岛素相比,导致餐后低血糖的可能性较小。赖谷胰岛素(Apidra)是一种较新的快效胰岛素,可在餐前 15min 或进餐后 20min 内服用。因此,在强化胰岛素治疗中,可联用每天一次的甘精胰岛素与短效胰岛素餐前注射,效果可能与连续输注基础胰岛素的皮下胰岛素泵加餐间团注相似。事实证明,老年 2 型糖尿病患者使用这两种疗法中任一种进行强化胰岛素治疗 1 年后,均实现了 7%的平均血红蛋白 $A_{1C}$,不良反应也最小。

④胰淀素类似物:餐时胰岛素治疗辅助用药。胰淀素与胰岛素一同分泌,在 1 型糖尿病患者中缺失,在 2 型糖尿病患者中不足。醋酸普兰林肽(Symlin)是一种胰淀素类似物,可克服人胰淀素聚集并形成不可溶微粒的趋向。它与餐时胰岛素共同作用,可减少餐后葡萄糖。该药物用于下列患者的辅助治疗:使用餐时胰岛素疗法,但不管是联用或未联用磺酰脲类药物和(或)二甲双胍,优化胰岛素疗法均未能实现预期葡萄糖控制目标。普兰林肽在主餐前使用胰岛素注射器皮下注射给药,但不能与胰岛素混合。普兰林肽与胰岛素应始终在不同部位分别注射,注射部位至少相隔 5cm。最初注入普兰林肽后,餐时胰岛素可减少达 50%,此后可根据不良反应(恶心)的程度和葡萄糖水平,针对 1 型和 2 型糖尿病患者适度加大剂量。

⑤胰岛素治疗的开始。为老年患者制定胰岛素治疗方案时,牢记 24 小时目标剂量范围很有帮助,即使初始剂量要小得多。对瘦小的 1 型糖尿病患者,预计每千克 0.5~1.0 个单位是较为合理的目标;而对胰岛素抵抗的典型 2 型糖尿病患者,这一目标则是每千克 1.0~2.0 个单位。当然,个体所需的总剂量会有很大差异,具体取决于靶向治疗目标、患者对生活方式改变建议的遵从、胰岛素抵抗程度以及胰岛素剂量药动学模式的个体差异。因此,根据肥胖程度,每天 10~20 个单位的单次长效胰岛素注射较为合理。胰岛素治疗一般以门诊患者的形式开始,并配合对患者和家庭成员的糖尿病教育计划。

治疗初期应定期随访,以确保治疗计划顺利进行,且早期没有出现低血糖。大多数 2 型糖尿病患者的代谢较稳定,因此没有必要立即加大胰岛素剂量。剂量可按每 3~5 天(对于甘精胰岛素为每 7 天)增加 2~5 个单位进行调整,同时应监测葡萄糖水平。患者从一开始便应作好以后需每天至少注射两次的准备,但也有些患者使用单次剂量也能实现治疗目标。

随着胰岛素剂量不断加大,肥胖的 2 型糖尿病患者可能每天需要超过 100 个单位的总剂量才能实现积极的治疗目标。另外,随着剂量加大,最好将短效胰岛素与中效胰岛素联用,以帮助应对与进餐相关的葡萄糖水平升高问题。

降低葡萄糖水平后,由于高血糖的直接影响减轻,有可能提高胰岛素敏感性。因此,一开始对

适中剂量胰岛素似乎无甚反应的超重老年患者，可能在适度加大胰岛素剂量后开始出现明显反应。事实上，即使将胰岛素总剂量减少到之前无太大反应的水平，患者也有可能在以后发生低血糖。显然，糖尿病护理小组的密切随诊、对葡萄糖监测的仔细观察以及对低血糖症状的宣教都对治疗计划的成功有着关键作用。经过适当培训的糖尿病护理教育者可在这一治疗阶段发挥极其重要的作用。

⑥胰岛素与口服药物联用。胰岛素与一种或多种口服药物的联合治疗也在考虑中，但在老年患者中没有什么数据。其中一种疗法是，在傍晚或睡前注射一次长效胰岛素，如甘精胰岛素(Lantus)，以靶向控制空腹葡萄糖水平，白天则使用口服药物。一项在平均年龄 62 岁的 2 型糖尿病患者的口服治疗中加入胰岛素疗法的比较研究发现，不到 25% 的患者实现了血红蛋白 $A_{1C}$ 6.5% 的严格目标。多次注射短效胰岛素的平均血红蛋白 $A_{1C}$水平比单次注射地特胰岛素要低，但多次注射低血糖发生率变高。

将胰岛素与增强胰岛素抵抗患者胰岛素敏感性的药物联用，或与减少进餐相关葡萄糖水平偏移的药物联用，在理论上具有优势。但是，胰岛素疗法本身通过剂量调节，也能实现不错的高血糖控制效果，与较低剂量胰岛素和口服药物联用接近。由于对已接受胰岛素治疗的患者，因胰岛素而增加的成本很少，而加入治疗药物则具有潜在的不良药物反应，因此此类联合疗法的实际获益仍不明确。

联合疗法的另一项理论优势是，可使用更低剂量的胰岛素实现类似的血糖控制。有争议认为高剂量的胰岛素可带来不良心血管影响。这种担心部分基于流行病学研究，这些研究表明，循环血液胰岛素水平较高与冠心病相关(在无糖尿病的人中)。还有一些证据表明，胰岛素对心血管系统有某些直接影响，有的可能是有害的。但是，糖尿病患者的胰岛素剂量与不良心血管反应之间的关系并无有力的数据。

使用高剂量胰岛素的另一个担忧是，强化胰岛素治疗计划可能使体重增加。对于因代谢失偿性糖尿病而在使用胰岛素后的一段时间内体重明显减轻的患者，胰岛素治疗应能使体重回复到基线水平，同时恢复瘦体重。而对于其他患者，可能需权衡体重增加的潜在风险与明显降低循环血液葡萄糖水平的获益。总体来说，除了那些在胰岛素治疗之前体重明显减轻的个体，胰岛素治疗引起的体重增加是适度的(几千克左右)。开始胰岛素治疗后，重视并加强生活方式改变一般可避免体重明显增加。

9. *随访护理* 糖尿病是一种慢性疾病，需要长期随访。随访频率和强度取决于患者的治疗目标以及患者进行的治疗计划类型。作为最低要求，患者应每年进行扩张视网膜检查(由眼科医师进行)、早期肾病筛查、足部检查和神经病变检测、循环血液脂质测定、血压和吸烟史再评估以及糖尿病自我控制和教育重要方面的审查。血红蛋白 $A_{1C}$检测是评估整体糖尿病控制的一个非常有用的方法，对于大多数患者都应每 3～4 个月进行一次。在定期随诊时——视患者情况而定，可能为每月 1 次或每 3 个月 1 次——应评估体重和血压，审查治疗计划的生活方式部分，评价家中葡萄糖监测数据，检查其健康问题和社会心理问题，并适当调整整体治疗计划。对于有积极治疗目标或多种糖尿病并发症的 1 型糖尿病或 2 型糖尿病患者，应慎重考虑让专门的糖尿病护理小组参与整个治疗计划。

## 八、特殊问题

1. *低血糖症* 低血糖症是高血糖治疗计划的一个主要短期风险，尤其是对目标为实现接近正常葡萄糖水平的治疗计划来说。有多种维持适当循环血液葡萄糖水平的机制存在，因为对大脑以及其他不依赖胰岛素摄取葡萄糖的组织，葡萄糖是满足其需求的燃料。主要周围组织——肌肉和脂肪——具有主要依赖胰岛素激活的葡萄糖转运系统。但是脑细胞具有不同类型的葡萄糖转运分子，这种分子在细胞表面被连续表达，无需胰岛素激活。因此，当胰岛素水平较低时——这种情况经常在整夜空腹后发生——大脑不必与其他主要组织竞争以获取葡萄糖。这与游离脂肪酸和酮类等脂肪相关燃料不同，它们已有到达肌肉和脂肪组织的通路，因此可供大脑使用的更少。由于大脑依赖葡萄糖作为燃料，因此发生低血糖时容易受到损伤。在审查糖尿病治疗计划的整体受益

与风险时必须慎重考虑这一事实。必须忠告使用降血糖药物的老年糖尿病患者随时携带葡萄糖片剂或食物。应向接受胰岛素治疗的老年患者及其家人提供胰高血糖素急救试剂盒并教导如何使用。

(1)低血糖反调节:表 109-7 列出了低血糖症恢复的重要因素。内源性葡萄糖的主要来源是肝。肝可在反调节激素的作用下通过促进葡萄糖生成帮助从低血糖症中恢复。由于胰岛素作用在胰岛素引起的低血糖症期间逐渐减弱,周围葡萄糖摄取也在下降,从而保留了更多循环血液葡萄糖以助恢复。葡萄糖水平下降的程度决定了反调节反应的幅度和恢复正常葡萄糖水平的速度。正常情况下,低血糖会引起多层次的反应,在患者出现症状或察觉到低血糖之前释放反调节激素,如肾上腺素和胰高血糖素。最初症状由自主神经系统引起,伴有心动过速、神经紧张和出汗反应。所有这些症状都能提示患者需要寻求葡萄糖的外在来源以促进恢复。饥饿是这种行为反应的一部分。但是,随着葡萄糖水平进一步降低,脑细胞功能开始受到影响,可能出现意识不清、嗜睡,进而发展成昏迷。幸运的是,给予葡萄糖后反应迅速,通常很快就会恢复。

表 109-7 影响低血糖恢复的因素

| |
|---|
| 肝糖生成 |
| 组织对葡萄糖的摄取 |
| 低血糖程度 |
| 药效消退 |
| 反调节激素反应 |
| 行为反应 |

现在人们认识到,大脑经历的葡萄糖水平能影响反调节反应机制,可能是通过影响大脑的葡萄糖转运系统。例如,糖尿病患者似乎会适应慢性高血糖,导致要在更高的葡萄糖水平才会引起反调节反应。因此,糖尿病患者可能在 80～100 mg/dl 的葡萄糖水平区间便开始出现低血糖症状,明显高于非糖尿病个体 50～60 mg/dl 的有症状阈值。相反地,大脑似乎也会适应低葡萄糖水平,激发反调节反应的葡萄糖阈值会下移少许。之前发生过低血糖症可导致反调节激素反应减少。这可能引发一个恶性循环,使得患者反调节低血糖的能力下降,复发次数更多。一个关键问题是,随着反调节葡萄糖阈值下降,可能接近危及大脑功能的葡萄糖水平。患者从无症状的功能相对正常发展到严重低血糖和丧失意识的转圜余地极窄。这种未察觉低血糖综合征部分是医源性的,一般对避免低血糖的严格措施有反应。

(2)老年患者低血糖:表 109-8 总结了老年糖尿病患者的多种风险因素。由于反调节激素反应对症状识别和低血糖反调节都很重要,自主神经反应受损可导致低血糖症风险。除了未察觉低血糖综合征风险外,有的老年患者还可能由于长期糖尿病或其他原因发生自主神经病变,而且有很多老年患者都接受了用于心血管疾病的抗肾上腺素能药物治疗。例如,β-肾上腺素能阻滞药物可能干扰低血糖的反调节。由于 β-肾上腺素能阻滞药对心血管疾病患者有显著受益,与降血糖药物的联合治疗不应被看作绝对禁忌,只需谨记这一顾虑并告知患者即可。

幸运的是,反调节系统有很多。即使肾上腺神经系统被阻滞,只要有足够的胰高血糖素反应,就能维持良好的葡萄糖反调节。但是,某些患者的胰高血糖素分泌也可能受损,尤其是长期 1 型糖尿病患者或因外分泌胰腺炎性疾病引起糖尿病的患者。营养相对不良且膳食模式不规则的患者发生低血糖的风险更高,部分原因是肌肉和肝的糖原储备不足。接受降血糖药物治疗的患者不得使用乙醇或镇静药,尤其是对进行积极治疗计划的患者。很明显,认知障碍会干扰低血糖识别,并可能影响反应低血糖的决策。伴有潜在肾功能或肝功能不全的患者可能有清除降血糖药物的问题,对磺酰脲类药物尤其严重。胰岛素部分通过肾清除,伴肾功能不全的患者通常必须大幅减少胰岛素用量。伴严重肝功能不全的患者可能在增加葡萄糖生成以进行反调节上有困难。最后,任何多药物疗法都可能包括影响降糖药药动学、低血糖反调节反应或低血糖行为反应的药物,因此应纳入低血糖症风险的考虑。

尽管存在上述这些问题和担忧,但许多老年糖尿病患者都可以积极治疗,低血糖风险也较低。通过关注低血糖症识别和治疗的有力教育计划,

并考虑表109-8中列出的风险因素，一般可避免严重的低血糖症。在健康老年人中发现低血糖反调节机制只有轻微改变，而高血糖患者的反调节阈值实际上更高。2型糖尿病患者发生严重低血糖的风险比接受强化治疗的1型糖尿病患者要低。

**表109-8 老年糖尿病患者的低血糖风险因素**

| |
|---|
| 自主神经系统功能受损 |
| 胰高血糖素分泌减少 |
| 营养不良或营养不规则 |
| 认知障碍 |
| 使用乙醇或其他镇静药 |
| 混杂用药 |
| 肾或肝衰竭 |

2. *高渗性昏迷与糖尿病性酮症酸中毒* DKA和高渗性昏迷是糖尿病患者代谢受损的极端病例。DKA在老年人中不大常见，但可在老年1型糖尿病患者中发生。与年轻人相同，DKA的标志是明显高血糖、高渗血症和体液容量减少，以及由酮症酸水平明显升高引起的全身性酸中毒。由于严重胰岛素不足，脂解作用释放的游离脂肪酸水平升高，代谢产生酮症酸。不适当地中断胰岛素时，DKA可在1型糖尿病患者中发生；但在老年人中，胰岛素中断可能是因干扰患者自护能力的潜在重大疾病引起的。老年患者存在严重的重大并存疾病且组织灌注下降时，可在高血糖条件下发生乳酸性酸中毒。出现明显酮血症时务必记录下来，以确定DKA是否是观察到系统性酸中毒的一个因素。DKA治疗重点应放在立即替换胰岛素以抑制脂解并逆转酮症酸中毒，积极替换液体和盐分以补充损耗，并通过彻底评价识别潜在疾病。要求细心监测以确保反应，尤其要监测心血管系统是否有衰竭征兆。

高渗性昏迷主要发生于老年人中，特点是明显高血糖、高渗血症、体液容量严重减少以及相关肾功能不全。由于通常存在肺炎等潜在疾病或心血管事件，死亡率较高。代谢性酸中毒表现显著，如果存在，一般是由乳酸而不是酮症酸引起。这些患者中发生严重胰岛素不足而不能调动脂肪酸的原因尚不明。虽然可在初步治疗中提供胰岛素，重点应放在液体和钠替换以及识别和干预潜在疾病。事实上，纠正液体状况后——表现为肾功能恢复——葡萄糖水平可陡然下降。因此，必须注意避免低血糖症发生。

3. *糖尿病长期护理* 居住于养老院的老年人中，糖尿病十分常见。鉴于这些患者的整体疾病负荷、能力障碍程度以及有限的预期剩余寿命，一般以基础糖尿病护理为目标。在这种情况下，营养不足是比肥胖更堪忧的健康问题，膳食治疗应将重点放在可满足营养需求的热量摄入上，而不是限制热量。而且，对居住于养老院、预期剩余寿命有限的患者，激发患者的食欲并尽可能利用各种机会让患者享受生命最后一段时光才是优先考虑的事情，而不是引入不必要的膳食限制。对接受胰岛素治疗的患者，确保一致的热量摄入非常重要，这对居住于养老院的残疾患者来说可能更是一个挑战。

细心照料皮肤和足部护理对避免愈合和感染问题显然非常重要。类似地，强化运动可能也不适合养老院居住者。重点应努力放在有助益的休闲活动上。如果能获得员工支持，应为养老院住民提供可靠的胰岛素治疗，养老院员工还可根据需要进行葡萄糖监测。需要培训员工识别低血糖症状，在适当情况下进行检验并及时干预低血糖症。对于养老院中的患者，发生尿路感染的风险已较高，糖尿病可能增加这种风险，因为自主神经病变可继发膀胱功能障碍。应特别注意保护膀胱免受感染，根据需要进行间歇性导尿。

## 参考文献


[1] American Diabetes Association.Standards of medical care in diabetes—2008.DiabetesCare.2008;31:512.

[2] Booth GL, et al.Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study.Lancet.2006;368:29.

[3] Caruso LB, et al.What can we do to improve physical function in older persons with type 2 diabetes? J

Gerontol A Biol Sci Med Sci.2000;55A:M372.

[4] Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab.2003;284:E7.

[5] Chang AM, et al. Impaired β-cell function in human aging: Response to nicotinic acid-induced insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab.2006;91:3303.

[6] Gaede P, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med.2008;358:580.

[7] Harris MI, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. Diabetes Care.1998;21:518.

[8] Herman WH, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. DiabetesCare.2005;28:1568.

[9] Holman RR, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med.2007;357:1716.

[10] Lindstrom J, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the FinnishDiabetes Prevention Study. Lancet.2006;368:1673.

[11] Maty SC, et al. Patterns of disability related to diabetes mellitus in older women. J Gerontol Med Sci. 2004;59A:148.

[12] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med.2007;356:2457.

[13] Resnick HE, et al. AmericanDiabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care.2000;23:176.

[14] Resnick HE, et al. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999-2002: The National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care.2006;29:531.

[15] Resnick HE, et al. Diabetes in U.S. nursing homes, 2004. Diabetes Care.2008;31:287.

[16] Shorr RI, et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Am Geriatr Soc.2000;48:264.

[17] Shorr RI, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Arch Intern Med.1997;157:1681.

[18] The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. Am J Cardiol.1995;75:894.

[19] The Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393.

[20] Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med.2001;344:1343.

[21] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet.1998;352:837.

[22] Vijan S, et al. Screening, prevention, counseling and treatment for the complications of type 2 diabetes mellitus. J Gen Intern Med.1997;12:567.

[23] Wray LA, et al. The effect of diabetes on disability in middle-aged and older adults. J Gerontol Med Sci. 2005;60A:1206.

# 第 110 章　血脂异常

原著　Leslie I. Katzel, Jacob Blumenthal, John D. Sorkin, Andrew P. Goldberg

译者　华　琦　朱晓琴　郝　鹏

哈兹德老年医学

## 一、定　义

异常脂蛋白血症，亦被称为血脂异常，包括了血脂蛋白水平过高或者过低以及脂蛋白本身组成异常在内一系列的脂蛋白脂代谢异常。血脂异常在临床上是有重要意义的，因为其在包括冠心病、脑血管疾病、周围血管疾病以及肾血管疾病在内的心血管疾病（CVD）的发病机制中扮演了重要的角色。血脂异常这个术语所涉及的范围比高脂血症广，因为高脂血症仅仅局限于血脂蛋白水平异常。

有相当多的证据表明，在 60－80 岁的人群中血脂异常是心血管疾病的危险因素，在大于 80 岁的人群中其亦为心血管疾病的危险因素的文献也越来越多。关于如何治疗血脂异常的指南在不断更新中。在过去这几年中，美国国家胆固醇教育计划（National Cholesterol Education Program, NCEP）和成人治疗准则（Adult Treatment Panel, ATP）指南为心脏血管疾病的患者制定了更严格的血脂控制标准。这些指南还为糖尿病、肾病等心脏血管疾病的等危症以及有着心脏血管疾病多重危险因素的高危人群依次提出了更严格的血脂控制建议。流行病学和临床试验的数据表明，最理想的低密度脂蛋白水平应该控制在＜ 100 mg/dl，对于一些有高危因素的病人而言甚至可以低至 70 mg/dl。类似地，最理想的高密度脂蛋白水平应该控制在＞ 60 mg/dl。正如下面讨论的那样，三酰甘油、胆固醇以及低密度脂蛋白会随着年龄的增长而增高，但在近 70 岁的时候会下降，而高密度脂蛋白在青春期会略有下降，之后直致 70 岁左右近乎恒定，到了 70 岁后有可能升高（图 110-1）。因而大多数年长者都存在血脂异常，需要进行生活方式方面的干预，如果他们的血脂水平达到了需要治疗的程度还需要必要的药物干预。近 15 年来，进行降脂治疗的老年患者人数增长了四倍，随着人数的增长，治疗指南的变化受到了长期以来降脂药物给药方式变化的影响。2002 年，65－84 岁的行降脂治疗的患者中有超过 30％人被认定为对降脂药物耐药。

代谢异常会促进动脉硬化，许多年长者存在代谢异常，这当中许多人未作常规的检查，他们存在的危险因素包括脂蛋白 a（Lp a）、血清载脂蛋白 B（apo B）、低密度脂蛋白（导致动脉粥样硬化的是 B 表型）、氧化后的低密度脂蛋白、E4 基因型血清载脂蛋白、胰岛素、超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸以及其他一些炎症反应标记物的升高。这些生化标记物在预测心脏血管疾病的风险方面比 Framingham 风险评分中的常规监测更有意义。基因分析在心脏血管疾病风险预测方面的意义正在进一步的研究和探索之中。类似地，检测动脉易损性的结构性标记物（评估动脉内-中膜增厚、冠脉钙化）以及功能性标记物（对内皮功能、硬度的肱动脉反应性评估以及踝-肱动脉血压指数 ABI）在年长人群中预测心脏血管疾病风险的意义也越来越突出，而且有助于区分出哪些人可以通过干预这些危险因素而从中获益。

鉴于许多老年人缺乏体育锻炼且大多患有高血压和 2 型糖尿病，老年病学专家应该对老年人血脂代谢异常的发病机制和治疗有深刻的认识。

本章节概述了与年龄相关的血脂代谢异常的流行病学状况及其发病机制，并列出了老年人血

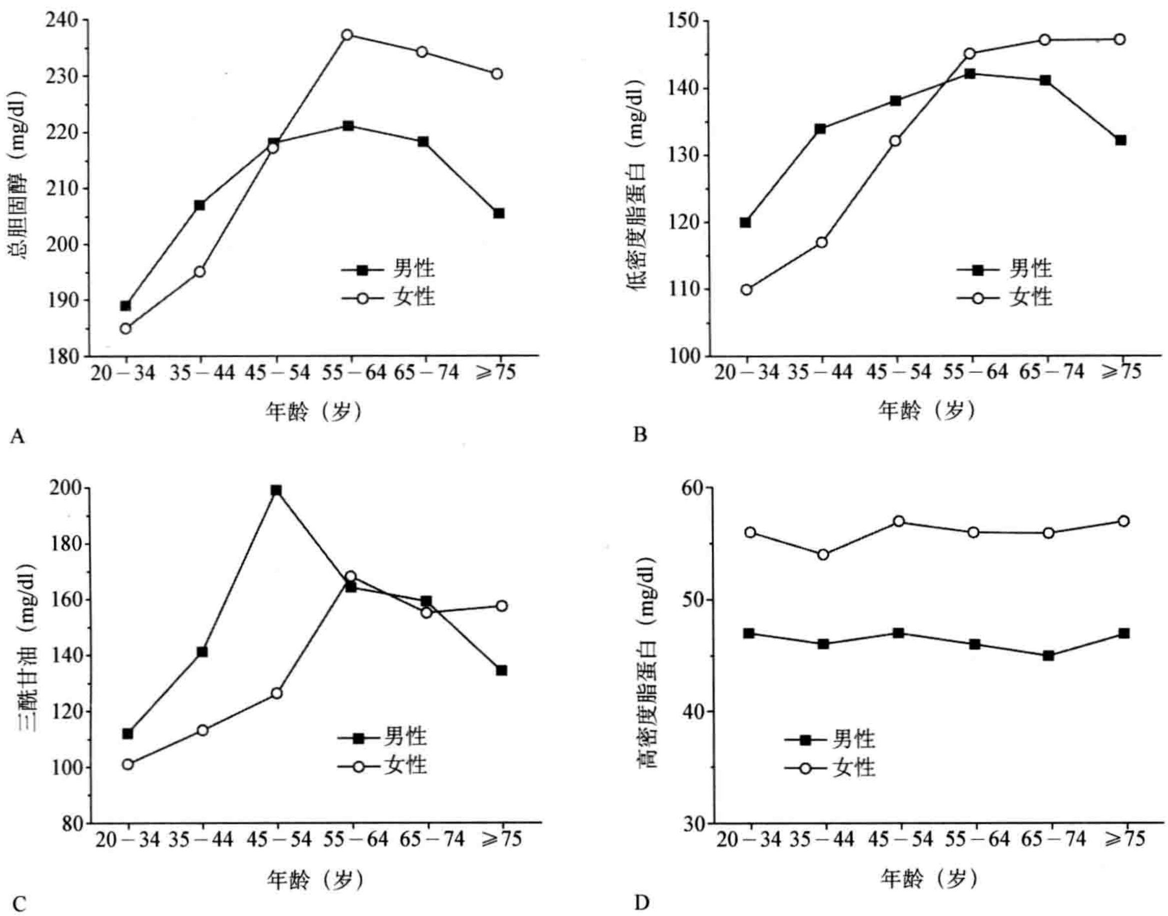



**图 110-1　为美国 20－75 岁成年人血脂浓度的时间序列分析，数据来自 1976－1980、1988－1994 以及 1999－2002 年的全国健康和营养检测调查（http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm），这些数据是公务员以及非公立机构人群的一个有代表性的样本。横坐标显示的是年龄组，纵坐标显示的是血脂水平，每个年龄组对应的血脂水平是三个时间段血脂的平均值。在 26 年的随访中，低密度脂蛋白胆固醇在男性和女性中均下降，而高密度脂蛋白胆固醇（数据未显示）和三酰甘油模型中则有更大的变异性，然而，在最后这 26 年的随访中，三酰甘油水平一般是升高的。数据涉及了相关的所有种族，有代表意义。上述数据用算术的方式描述了低密度脂蛋白胆固醇的浓度，以几何学的方式描述三酰甘油水平。（数据来自 Carroll MD，Lacher DA，Sorlie PD，et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults，1960-2002. JAMA. 2005；294：1773-1781.）.**

脂异常是冠心病（CHD）危险因素的证据以及在老年人血脂异常患者中筛选和治疗中的一些争议。

## 二、病理生理

1. 脂蛋白的分类和代谢　外源性（进食）和内源性的三酰甘油和胆固醇在血液中运输，参与脂代谢。参与脂代谢的有三酰甘油、胆固醇、胆固醇酯类、磷脂以及载脂蛋白（apo）。长久以来，人们按照密度或者蛋白电泳的结果将这些脂类分类。利用超速离心法，可以将脂蛋白分为五大类：乳糜微粒、极低密度脂蛋白（VLDL）、中等密度脂蛋白（IDL）、低密度脂蛋白（LDL）以及高密度脂蛋白（HDL）。这些分类中的脂蛋白包含了在组成、代谢作用以及与动脉粥样硬化相关程度方面各不同的各种脂蛋白。

脂代谢涉及人体从消化道摄取的食物中外源性的脂类，还涉及肝中富含三酰甘油的脂蛋白的合成与分泌。了解人体对脂代谢的生理调节过程有助于理解代谢所致动脉粥样硬化形成的发病机制，这样降低冠心病风险的治疗就有的放矢了。在讲述中，我们突出了正常、异常脂代谢调节以及相应后果的一些关键过程（图 110-2）。

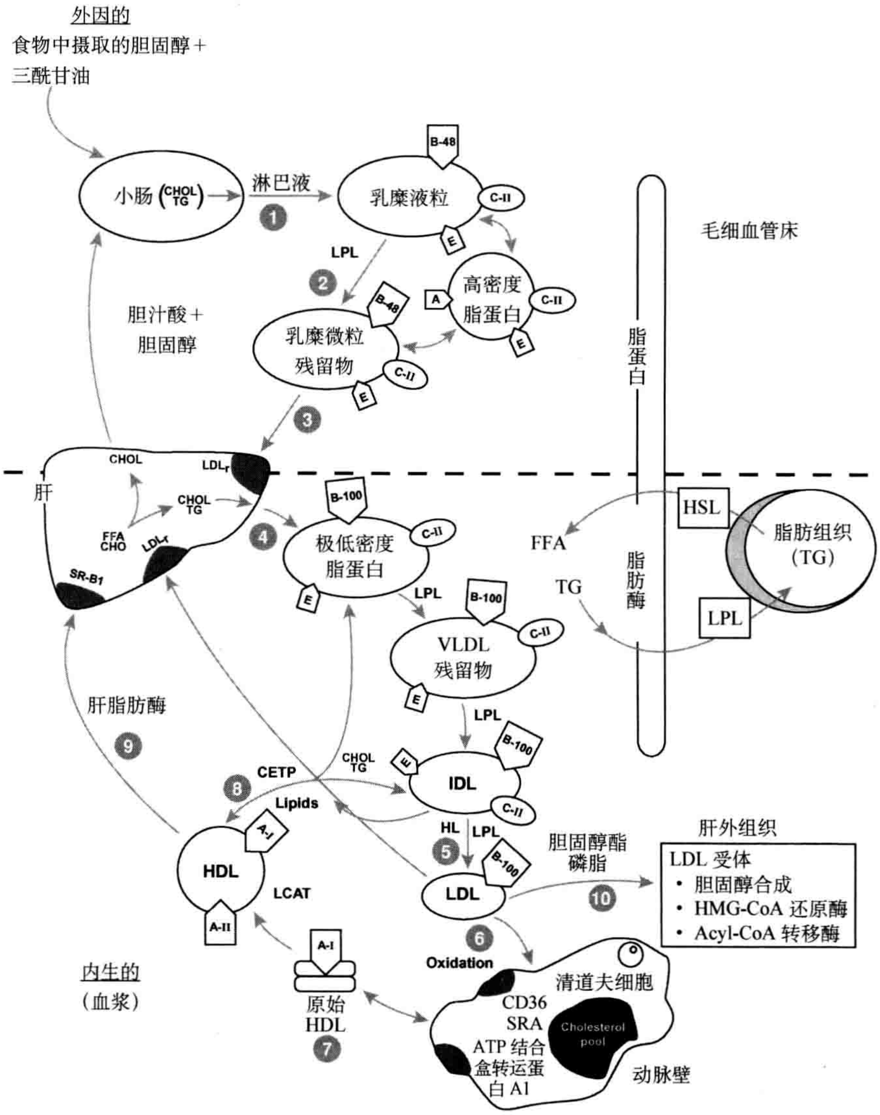



**图 110-2　载脂蛋白 B 的概况。**①食物中摄取的脂类在小肠水解，释放出的脂肪酸和甘油-酸酯在小肠细胞中与载脂蛋白 B-48(apo B-48)整合在一起进入富含三酰甘油(TG)的乳糜微粒中，并被分泌到淋巴液中。②食物中的乳糜微粒经过肝并通过胸导管进入血液。它们从高密度脂蛋白(HDL)那里获得载脂蛋白 E(apo E)以及 C-II，然后被脂蛋白脂肪酶(LPL)水解成更小的三酰甘油含量低但富含胆固醇的乳糜微粒残留物。③这些残留物起初通过 LDL 蛋白受体(LDL-R)被肝摄取并降解、进而影响内源性三酰甘油的合成和分泌。④在肝中，三酰甘油由糖类和游离脂肪酸(FFA，来源于被激素敏感的脂肪酶分解的脂肪细胞)合成，并在高尔基体中与 apo B-100、E、C-II、C-III 组装在一起并以富含 TG 的极低密度脂蛋白(VLDL-TG)的形式分泌出去。⑤VLDL-TG 被脂肪酶(LPL)水解成极低密度脂蛋白(VLDL)残留物和中等密度脂蛋白(IDL)，后两者被清道夫细胞或者 apo-E 特异性的肝细胞受体所摄取并在肝中被降解。⑥LDL 使得自身的胆固醇通过 LDL 受体或者被氧化或者被巨噬细胞上的 CD36 清道夫受体所摄取，从而形成细胞内的胆固醇池，从而离开血液。VLDL-TG 被脂肪酶水解形成的三酰甘油亦可以产生游离胆固醇，此外还产生磷脂(PL)，后者是卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的作用底物。初生的 HDL 和外周淋巴细胞上的 ATP-结合盒转运蛋白-1(ABCA1)相互作用，把细胞内过多的胆固醇移出细胞外，之后与 apo A-I(LCAT 外周主要的激活剂)相结合，从而使得胆固醇酯化、形成大的球形的富含胆固醇酯类的高密度脂蛋白 2(HDL2)。(如此说来，apo A-I 和 ABCA1 在降低细胞内胆固醇含量和 HDL 的形成中起重要作用。)⑦胆固醇通过直接转变为 HDL 或者经胆固醇酯转化蛋白(CETP)转变为包含 VLDL 或者 IDL 的 apo CII 而回到肝。肝脂肪酶通过激活肝细胞 B1 型清道夫受体(SR-B1)促进肝细胞对 HDL-C 的摄取。[⑧胆固醇还可以内源性地通过乙酸盐经 HMG-CoA 还原酶的作用生成。细胞内胆固醇的堆积可以通过以下途径抑制内源性胆固醇的合成：抑制胆固醇合成过程中的限速酶 HMG-CoA，促进胆固醇经酰基-辅酶 A 这一胆固醇转移酶的再酯化作用，抑制 LDL 受体的合成。]⑨然而，如果 VLDL-TG 量存在过多或者食物中摄取过多的脂肪，CETP 就会将 HDL 转变为胆固醇且将 VLDL 转变为 TG，从而提高 TG 水平、降低 HDL 中胆固醇的组成比例。⑩肝细胞水解 HDL、TG 和磷脂，将 HDL2 转变为更小的 HDL3，减少细胞内胆固醇的有效清除。接着胆固醇以 VLDL 的形式从肝分泌出来，从而增加内源性 LDL 的合成，进而直接从胆汁分泌出去，同时 VLDL 亦可转变为胆汁酸再吸收一遍(肝内再循环)，抑或以粪便或者胆汁的形式排泄出去

经遗传得来的血脂异常形式、血脂异常患者的药物治疗策略和饮食治疗应该针对这些关键的代谢调节环节。人们对这些依靠酶、共同因子以及转化蛋白来调节的环节认识的越来越深入，各种各样的受体亦为人们理解血脂代谢异常的发病机制和针对性的治疗提供了框架。血脂异常的发生是由于脂蛋白生成加速或者降解减少，抑或两者同时存在。原发的血脂异常可能是由于单基因突变所致的生物化学缺陷，也可能是多基因或者多因子所导致的。继发的血脂异常在老年人中更常见，是由于肥胖、糖尿病、甲状腺功能低下、肾病肝病等系统性疾病所致。

年龄、环境因素、饮食以及其他生活方式因素对疾病的单基因和多基因表型表达都有影响。绝大多数学者认为单基因突变所致的血脂异常和多基因相比其血脂异常发生年龄更早、出现动脉硬化临床表现也更早。例如，有家族性胆固醇血症的患者中，不论基因型是纯合子还是杂合子，在患者孩童时期即可区分开来。而家族性的多基因突变所致的高脂血症到了患者青春期后才会有所表现，且常常是在患者 40 多岁时通过临床表现和生化指标诊断出来的。家族性的高三酰甘油血症以及其他与三酰甘油生成过多、清除减少相关的疾病可能到了中年才会有明显的临床表现，因为随着年龄的增长，肥胖、缺乏体育锻炼、胰岛素抵抗的出现增多，这些均凸显了代谢缺陷的表现。大多老年人因高胆固醇血症向老年病学专家求诊时均患有多方面的疾病。随着年龄增加出现的肥胖、健康状况下降、LDL 受体数目下降或功能减退以及更年期出现的激素改变等因素和多基因因素对老年人的作用是一致的，都使得血 LDL-C 水平升高。类似地，基因、生活方式以及环境因素之间的相互作用也使得与年龄致动脉粥样硬化的 LDL B 型随着年龄的增长而增多了。对高脂血症患者采取早期检测和治疗对老年人冠心病一级预防和二级预防是相当重要的。

2. 血脂随年龄变化的机制　人们提出了许多机制以用来说明与年龄相关的血脂蛋白浓度的变化，尤其是 LDL-C 的浓度变化。这些机制包括与年龄相关的进食油腻增加和肥胖、体育锻炼减少、健康状况下降以及肝细胞上 LDL 受体数目减少、功能减退。

(1)调整饮食：第 38 章对年龄相关的饮食内容变化作了概述。巴尔的摩的年龄纵向研究(BLSA)显示，在男性，总热量摄入、胆固醇摄入、从脂肪中摄取的热量百分比、从饱和脂肪摄取的热量百分比均随着年龄的增加而下降。上述变化理应使得总血脂水平和 LDL-C 水平下降，而这与普遍存在的各项参数随年龄增长而增长的现象正好相反。其他研究则显示老年人热量摄入主要来自早餐和零食，午餐和晚餐提高的热量相对较少。零食摄入增多可能导致从糖果和糖类中摄取的热量比例增高。众所周知的是，总热量消耗低和不活动、不锻炼、机体老化以及意志薄弱有关。

(2)全身肥胖和内脏肥胖：肥胖随着年龄的增加而增多，且往往首先发生腹部内脏的脂肪堆积。这一现象与高胰岛素血症有关，高胰岛素血症使得老年人发展成糖耐量异常、2 型糖尿病以及其他冠心病危险因素的代谢异常。意大利一项涉及 65－84 岁的 5632 人的关于年龄的纵向队列研究显示高胰岛素血症与 HDL-C 和 apo A 浓度低、TG 水平和血糖水平高、高血压、BMI 指数高有关，但是和总胆固醇或者是 LDL-C 水平高无关。糖尿病的患者 TG 水平高，但是其 HDL-C 在各个胰岛素水平没有差别；然而在有糖尿病和高胰岛素水平的女性总胆固醇水平和 LDL-C 浓度低些，且白细胞计数高。

代谢综合征随着年龄的增加越来越多。关于代谢综合征是否列为一种疾病还在热烈的争论当中(在本章节最后结尾的“特别争论”亦有谈及)。2005 年美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会均认为代谢综合征的定义很含糊，人们对其潜在的病理生理学方面的认识没有统一，而且有一些证据表明代谢综合征本身对心脏血管疾病增加的风险比其所包括的 HDL-C 低、高血压、糖耐量异常、高三酰甘油血症、腹围增加所致的风险之和要大得多。纵向的随访和对死亡率的评估将会显示高胰岛素血症和代谢综合征对冠心病的风险有多大。

(3)身体健康状况(第 114 章节亦有涉及)：规律的体力活动对血脂蛋白水平有重大影响。年老的运动员和同年龄组的惯于久坐的人相比，其血 HDL-C 更高、TG 和 LDL-C 更低，且这些运动员的血脂水平和年轻人的血脂水平常常是相接近

的。这些横断面研究的结论是令人困惑的，因为这两组人的身体状况不同，运动员组比惯于久坐的这组要瘦得多。在这两组中，肥胖对血 TG 和 HDL-C 水平的影响最大，而最大耗氧量（$VO_2$ max）对血脂水平的影响很小。当前来自于美国疾病控制中心和运动医学学院的体育活动指南建议：老年人每周应有 3～5d 进行中等强度的有氧运动，每次至少 30min，每周应有 2～3d 进行增强柔韧性的日常伸展活动和增强体力的活动（见第 114 章）。一些实验和流行病数据表明，体力支出和体育训练可以使得血脂、胰岛素和血糖水平、血压等心脏血管疾病的危险因素下降，甚至可以直接影响心脏血管疾病的死亡率，上述的指南均基于这些数据。强有力的体育锻炼能够增强 $VO_2$、max 等心血管系统的健康指标，可以减少内脏肥胖，对血脂分布、胰岛素敏感性、糖代谢、血压均有益，从而降低代谢综合征主要构成及其风险。

（4）脂蛋白的合成代谢比率：许多研究项目中包含 LDL 代谢相关的研究。Miller 将正常男性、正常女性、有家族高胆固醇血症的杂合子人群、血胆固醇过多者这四组人的 LDL apo B 的分级分解率作了研究分析。在这四组人中，LDL apo B 的分级分解率随着年龄的增加而下降，而 LDL 的生成率随着年龄的变化而没有变化。LDL 这种随年龄的变化归结于 LDL 受体功能的获得性缺陷。Ericson 也有类似的研究结果，他提出肝细胞上 LDL 受体表达可能会随着年龄的增长而下降。利用放射性核素的动力学研究则显示 VLDL apo B-100 随年龄增长而升高是由于其产生速率增加，而 LDL apo B-100 随年龄增长而升高是由于其滁留时间延长。Matthan 及其同僚则认定富含 TG 的脂蛋白和 LDL 的清除率下降归结于绝经后妇女血 TG 和 LDL 水平的升高，而非这些物质产生增多。但是这些研究并未考虑不同年龄组人的身体状况、体力活动的差异，而后者恰恰是可能使得老年人体内血浆游离脂肪酸浓度、血糖水平、胰岛素浓度升高并导致肝产生 TG 过多的因素。可以这么说，关于血脂水平和年龄相关的那些研究反映了 LDL 代谢随年龄变化而发生的原发的变化与肥胖、体力活动、饮食、其他生活方式爱好或者继发的衰老之间的相互作用。

## 三、流行病学

1. *冠心病*　冠心病仍然是导致老年人死亡的重要原因。自从 1950 年由于人口的整体老龄化，冠心病的总体死亡率长期以来是下降的，但是在美国，65－74 岁的人群中死于冠心病的人的数目确实是增长的，在 75 岁以上的人群中其死亡率超出了之前的两倍。据估计，美国现有大约 16 000 000成年人患有冠心病，有5 600 000人曾有过心脏病发作。根据全国健康和营养检查调查（NHANES），在 60－79 人群中，男性 23％、女性 15％患有冠心病。＞80 岁的人中，33％的男性和 22％的女性患有冠心病。然而，这些数据只是对冠心病患病情况的保守估计，因为在老年人中许多患者还没有出现临床表现。亚临床的冠状动脉钙化可以提示冠心病粥样斑块负荷情况，电子束体层摄影术则是可以检测亚临床冠状动脉钙化的无创性检查技术，这项技术显示心血管健康研究中的＞65 岁的人当中有 2/3 的人有亚临床动脉粥样硬化疾病或者临床症状明显的冠心病。据美国心脏病协会的数据，在 2004 年，83％的死于冠心病者和 88％的死于心脏病突发者年龄均在 65 岁以上。此外，人们推算截至 2030 年，＞80 岁的人口将会给冠心病和心脏血管疾病的患病带来重负。这当中的诸多死亡和重负是可以预防的（见本章节后面的“预防”部分）。

2. *随年龄变化的血脂*　许多横断面的研究都曾关注过男性和女性血脂水平随着年龄的变化是如何变化的。但是不幸的是，仅仅横断面研究不足以辨别出血脂的变化到底是生物学上的衰老还是不良的生活方式和疾病所致。故而有必要作纵向研究。但是由于时间跨度长，随访队列存在固有的困难，而且方法学上也限制了广泛范围内的 HDL-C 和 apo 蛋白的检测，故而对血脂水平变化的纵向研究在 1970 年中期以前数据获取是很受限的。于是关于血脂水平随着年龄增长的自然转归的纵向研究就未能实施，而临床上对临床表现明显的血脂异常的治疗开始正规起来。总体来说，横断面研究表明不论是男性还是女性，总胆固醇、LDL-C 和 TG 浓度在 30－80 岁或者 90 岁期间是升高的，在女性 LDL-C 的升高尤其明显，而且在女性绝经期前后有重要的变化。这些总胆

固醇、LDL-C 和 TG 水平的变化与随着年龄变化人体组成的变化是相平行的。

值得一提的是，在最早的年龄队列研究中 LDL-C 和总胆固醇的水平是下降的。例如，在 1988－1991 年全国健康和营养检测调查显示，20－34 岁男性的血总胆固醇平均是 189mg/dl，55－64 岁的男性平均为 221 mg/dl，而 75 岁以上的男性胆固醇则降到 205 mg/dl。在檀香山心脏研究中，>85 岁的男性其总胆固醇水平要比 71－74 岁的男性要低 8%。人群中>75 岁的老年人胆固醇水平降低这一现象可能反映了选择性的死亡率。抑或是由于身体组成发生了变化、同时存在其他疾病以及营养不良。事实上，在加州 Rancho Bernardo 一项纵向研究显示，在老年人大于 8 年期间体重的变化是血总胆固醇、LDL-C 和 HDL-C 变化的一个独立预测因子。

女性整体上随着时间跨度胆固醇的变化情况与男性相似，55－75 岁女性比男性平均水平要高 20～30 mg/dl。在全国健康和营养检测调查中 65－74 岁的女性中有 39%、男性有 22% 的人其胆固醇在 240 mg/dl 以上。然而，所谓的老年人胆固醇水平"升高"并非像年轻人群中那么简单直接。在檀香山心脏研究中的一个 71－93 岁的男性亚组中，经调整年龄后冠心病发生率和总胆固醇以及 LDL 的关系呈 U 形。

除了 LDL 水平变化外，LDL 亚类的人群分布与年龄也有关系，前者会影响到 LDL 对氧化反应的易感性和致动脉粥样硬化性。随着年龄的增加，拥有富含 apo B 的 LDL 这一优势的人越来越多。在女性，更年期对血脂水平和脂蛋白的构成有显著的影响。在弗雷明汉后裔的研究中，与绝经前的妇女相比，绝经后妇女总胆固醇水平高出 16%，TG 高出 62%，LDL-C 高出 23%，且 LDL 小些。这些 LDL 构成方面的变化对冠状动脉疾病的影响是相反的，而用于检测脂蛋白的常规方法是无法检测出来的。

不论是男性还是女性，HDL-C 的浓度随着时间的变化也在变化。在青春期男性，HDL 水平有所下降；之后，在 60－80 岁 HDL-C 的浓度几乎是恒定的，而在 60－80 岁之后，其水平会升高。这种横断面研究中提示的年老者 HDL-C 水平的升高亦可能是选择性发病率和死亡率的结果，而非和年龄相关的 HDL 代谢变化所致。然而，亦有研究表明绝经后妇女的 HDL 水平更低。和 LDL 类似，在绝经期 HDL 组分也会发生变化，这有可能增加患冠心病的风险。

根据 ATP Ⅲ（Adult Treatment Panel，ATP）指南，随着年龄增高，高胆固醇血症的患者显著增多（>65 岁的人群中，男性有 60%、女性有 77% 的人血胆固醇>200mg/dl），这使得上百万的老年人须改变生活方式。上百万患有冠心病或患有冠心病的等危症（如糖尿病、卒中、周围血管疾病、慢性肾病）或者具有冠心病事件多种危险因素的老年人均有必要服用降脂药。至于哪些人群应予以治疗相关的争论以及血脂控制标准在后面的章节中将会有详细的讲述。正如下一部分所言，在老年人中关于服用 HMG-CoA 还原酶抑制物的大规模研究反映出了老年人群变得日益博学广闻且对治疗主动积极；此外，是否应针对血脂异常采取更强化的治疗方面的专业意见也发生了变化。

## 四、血脂水平的长期变化及处方模式

1. 血脂水平的长期变化　在过去 40 年中，美国人群的血脂情况着实发生了变化（图 110-1）。全国健康和营养检测调查数据显示：从 1960 年至 2002 年，长期的饮食控制、降脂药使用增多以及一些其他因素使得不论是男性还是女性总胆固醇的平均水平随着年龄的跨度有所降低。这样大幅的下降发生在年长人群中。而 HDL-C 的平均水平没有变化，TG 水平的增高趋势亦未受影响。总的血脂水平及 LDL-C 浓度的下降很可能得益于成年人尤其是老年人中降脂药使用率增高，而血浆总 TG 水平的升高则很可能是美国人口中肥胖比例大幅增高所致。

血胆固醇水平的长期变化有可能越来越快地下降。一项由 Quest 实验室实施的横跨美国的研究搜集了从 2001 年至 2004 年的近乎八千万的 LDL-C 水平数据，这些数据均来自>20 岁的病人；这项回顾性研究显示在研究开始的 2001 年，LDL-C 平均水平为 124mg/dl，而在研究结束的 2004 年则降至 112 mg/dl。各年龄组的 LDL-C 平均水平均有下降，且这种下降在年老者的组别中更为明显。这种下降在>70 岁的人群中最为突出（约下降 13%），而在 20－39 岁的人群中下

降最少(约下降 7%)。这项研究未经药物使用情况和疾病的调整,研究中被检测的人对相应的人群而言没有代表性。

胆固醇水平的下降对心血管疾病的发病率和死亡率有显著的影响。与之相反,肥胖会加重代谢综合征的表现,换句话说,会升高血 TG 水平、降低 HDL-C 水平、使 HDL 和 LDL 脂蛋白的分布向着分子更小、密度更大、更易致动脉粥样硬化的方向变化、会加重胰岛素抵抗并且使血压升高。因此,单看 LDL-C 水平易使人误入歧途,因为在年老人群中,无论其胆固醇水平如何,存在更多的 LDL,其分子量更小、密度更高。这些变化要求对血脂异常的鉴定和处理上也须有相应的变化,从而使得其治疗能够同时调整 HDL 及 LDL 的浓度和组成、降低 apo B 和密度较高的 LDL 类物质的数量、并且能改善代谢综合征的其他组分。故而需要联合用药以达到降脂目标(参见后面的"处理"部分),例如联合应用 HMG-CoA 还原酶抑制药和烟酸以降低 LDL 水平、联合应用胆固醇吸收抑制药(依哲麦布)或贝特类与胰岛素增敏药以减少胰岛素抵抗并降低血糖和血三酰甘油水平。

2. HMG-CoA 还原酶抑制药处方模式长期以来的变化　1997 年,享有医疗保险的 3800 万人中有近 12%的人(440 万人)使用过至少一种 HMG-CoA 还原酶抑制药。截至 2002 年,4100 万享有医疗保险的人中大约有 27%(1100 万人)使用过这类药物。2005 年,美国卫生保健研究和质量控制中心(AHRQ)的数据(http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb)表明:从 1997 年至 2002 年在>65 岁的享有医疗保险的人群中该抑制药的使用是之前的 2 倍。这些来自美国卫生保健研究和质量控制中心的医疗支出专门小组调查的数据并不包括在养老院和其他类似机构的医保患者。从年龄的角度去归类,我们会发现 2002 年 65－74 岁的人中有 31%、75－84 岁的人中有 30%的人使用过抑制药,但是在这些抑制药的受益者中只有 12%的人大于 85 岁。

尽管开出的 HMG-CoA 还原酶抑制药这类药的处方有大幅增多,但是许多人认为这类药并未被充分利用。Ko 一项针对安大略湖老年居民的研究得出了一个令人奇异的结论:具有心血管疾病最高危险因素并有高死亡风险的老年人的处方上抑制药使用得最少。这是由于处方中抑制药的量随着年龄的增长有急剧的下降。抑制药未被充分利用还与病人的依从性差有关。对药物不良反应的忧虑亦使得医师尽量避免给老年人开抑制药这类药。然而就目前所能获取的资料来看,这些顾虑是没有必要的;一项含 35 个随机临床试验的 META 分析和医疗检查数据库显示,HMG-CoA 还原酶抑制药这类药是比较安全的,但也有致转氨酶升高的风险,发生率约 4/1000,亦可导致致命性的横纹肌溶解,发生率约 15/100000000,目前已被禁用的西伐他汀所致的横纹肌溶解发生率可高出 12 倍。和一些临床观察所得相反,在这项 META 分析中,肌痛和肌酸激酶升高的发生率(分别为 5%和 1%)和给予安慰剂时的发生率相近。关于抑制药会增加患癌症风险的忧虑也很可能是没必要的,因为有流行病学的数据显示 HMG-CoA 还原酶抑制药能够降低好几种癌症的发病率。众所周知的是,HMG-CoA 还原酶抑制药的保护作用远远多于简单的降低脂蛋白,还可能具有抗炎、抗氧化、防止血栓形成以及影响 NO 代谢的作用。HMG-CoA 还原酶抑制药的应用有可能对合并有其他疾病(如充血性心力衰竭、脑血管疾病、2 型糖尿病以及主动脉狭窄)的患者有益,相关的一些研究正在紧锣密鼓地进行当中。

## 五、脂蛋白作为冠心病的危险因素

许多检测脂蛋白是否为动脉硬化症的危险因素的病例对照和前瞻性研究都聚焦于传统的脂蛋白危险因子即总胆固醇水平、LDL-C 以及 HDL-C。然而有坚实的证据表明,许多老年人存在常规方法无法检测的脂蛋白代谢异常。这些血脂异常包括 apo E4 基因型、脂蛋白 a 升高以及致动脉粥样硬化的 LDL 的 B 显型。不论是一般人群还是冠心病患者中,这种脂蛋白代谢异常比家族性的高胆固醇血症杂合子、家族性的多重高脂血症更常见,在年长者冠心病的发病过程中扮演主要角色。这一部分概述了血脂异常是年老者冠心病危险因子的一些证据。

1. 总胆固醇水平和 LDL-C 升高　有力的证据表明,总胆固醇水平和 LDL-C 水平升高增加中年人患冠心病的风险,而表明 LDL-C 升高亦是老

年人尤其是老年女性患冠心病的危险因素的证据则是混杂的。国家心肺和血液研究所会议提高的集合数据显示，在24项针对>65岁的男性的研究中，有21项研究显示(与总胆固醇<200mg/dl者相比)，总胆固醇>240mg/dl者其冠心病的相对危险度>1.00。总体的相对危险度是1.32。16项研究中有10项表明，对于>65岁的女性而言，与总胆固醇<200mg/dl者相比，总胆固醇>240mg/dl者其冠心病的相对危险度亦>1.00。总体的相对危险度是1.12。虽然统计学上有显著性差异，但是年老者患有高胆固醇血症者其患冠心病的相对危险度要比研究中<65岁的男性的相对危险度低。

探讨老年人胆固醇水平和冠心病关系的研究存在很多不一致的地方，有许多因素可以解释这个现象。一种解释是胆固醇水平、冠心病事件以及总死亡率之间呈非线性关系，即呈J或者U形曲线。由此说来，与那些胆固醇水平居中者相比，胆固醇水平太高或者太低都增加冠心病风险。另有研究则认为，在某个特定时间段内测定的胆固醇水平不能精确反映终身的平均血浆胆固醇水平，故而得出的结论不可靠。例如，在70岁这个年龄段测定的总胆固醇水平可能是220mg/dl，而横跨整个成年人寿命测定的胆固醇平均水平则在180或者250mg/dl。所以说，检测基础胆固醇水平及其随时间变化的纵向研究很有必要，从而可以进一步明确在老年人群中胆固醇水平预测冠心病及其他病因死亡率的价值。例如，芬兰一项30年的纵向研究显示，胆固醇水平和冠心病及其他病因死亡率之间的关系呈U形。该研究论文的作者归纳总结后认为，这种U形关系将使得老年人胆固醇水平和冠心病风险之间的关系更扑朔迷离。正如ATP Ⅲ指南上提倡的那样，针对这个谜题的一个潜在的解决方法是将注意力集中在LDL上；不仅仅是因为它和心脏血管疾病关系更为密切，而且临床试验数据的提高表明，通过改善LDL-C对那些冠心病临床终点是有益的(参见下文)。

研究中的绝大部分数据都是围绕高胆固醇血症作为冠心病发病率和死亡率的相关危险度而进行的。然而，有一些研究者则建议这些归因危险度可以在治疗老年人高胆固醇血症方面成为更有用的参数。在这篇文章中，分别比较了高脂血症患者的冠心病死亡率和血脂水平偏低或者控制情况较满意患者的冠心病死亡率，从而得到其归因危险度。这些关于归因危险度的研究可以用来验证和评估，将假设的危险因素控制在正常水平后，可以将特异性的死亡率降低至什么程度。和相对危险度不同，归因危险度对“正常人”中的潜在的死亡率也就是胆固醇水平正常或控制满意人群的死亡率十分敏感。多种危险因子干预试验(MR-FIT)研究数据分析了高胆固醇血症对冠心病死亡率的相对危险度和归因危险度随年龄变化是如何变化的。正如多种危险因子干预试验(MR-FIT)研究数据显示的那样，男性冠心病的相对危险度从35－39岁的7下降到55－59岁的2(图110-3)。然而在胆固醇水平“正常”的男性中随着年龄增长冠心病死亡率增加，这使得冠心病的归因危险度在最上以及最下的1/5人群中随着年龄的增加大幅增长，从35－39岁男性的0.7%增长到55－59岁男性的1.9%。高胆固醇血症的归因危险度随年龄增长的这一结论将给公众的健康带来很大益处；换言之，治疗老年人的高胆固醇血症可以减少死亡率。再者，正如本章“处理”部分所述，须予以归因危险度相反治疗的人当中老年人比年轻人多。所以说，跟年轻人相比，为降低冠心病的发病率和死亡率，老年人进行药物干预治疗更为经济划算。

2. HDL-C浓度下降　权威研究认为，HDL-C水平的测定充实了对老年人中发生冠心病和卒中的风险的评估。在Framingham的研究中，长达4年和12年的随访数据显示，HDL-C浓度和冠心病的发生率之间呈反比例关系。Framingham研究显示50－79岁的男性中，HDL-C<35mg/dl者与>54mg/dl者相比，其总体死亡率的相对危险度为1.9，而冠心病死亡率的危险度为4.1。而在女性，HDL-C<45mg/dl者与>69mg/dl者相比，总体死亡率的相对危险度为1.5，冠心病死亡率的危险度为3.1。来自老年流行病学研究的确立群体(EPESE)的数据显示，HDL-C水平最低(<35mg/dl)的71－80岁的老年人死于冠心病的概率是HDL-C水平>60mg/dl者的5倍。一项马什菲尔德和威斯康辛两地的长达10年、包含989位老年人的关于冠心病的

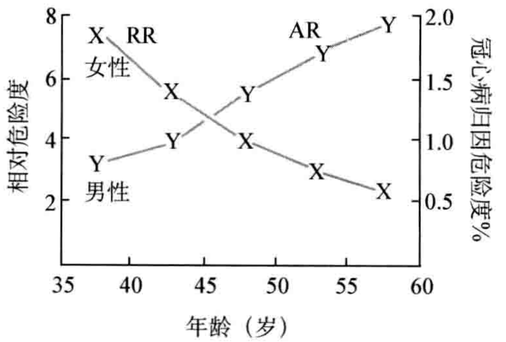



**图 110-3 多种危险因素干预试验(MRFIT)研究显示了随着年龄的增长，高胆固醇血症患者冠心病的相对危险度和归因危险度的变化情况。由于年龄的增长使冠心病的绝对死亡率增加，相对危险度(RR)随着年龄的增长是下降的，但是最上以及最下的 1/5 人群中冠心病的归因危险度(AR)随着年龄的增加大幅增长**

摘自(Malenka DJ，Baron JA. Cholesterol and Coronary Heart Disease. The importance of patient-specific attributable risk. Arch Intern Med. 1988；148：2247-2252.)

血脂危险因子前瞻性研究显示，生存期长与 HDL-C 浓度高、总胆固醇/HDL 比率低相关。但是，在>65 岁的女性，血脂水平和总体死亡率无关。在老年人，经过控制其他危险因素，HDL-C 浓度每下降 10mg/dl，患有周围血管疾病的风险就增加 1.24 倍，患有卒中的风险就增加 1.36 倍。吉非贝齐可使 HDL-C 水平升高，从而可以降低普遍患有冠心病的老年人卒中的风险。这些研究结果都支持我们在预测老年人冠心病风险的时候在检测胆固醇的同时也检测 HDL-C 的水平。

在预测老年人心脏血管疾病的发病率和死亡率时，检测 apo A-I(HDL 的主要 apo 组成成分)或 apo B 100(LDL 的 apo 前体，详见下一部分)或者同时检测两者比检测 HDL-C 和 LDL-C 的辨识作用更强。在参加瑞士乌普萨拉纵向研究的 77 岁的男性中，与 apo A-I 水平最高的后四分位数的人相比，位于前一、二、三、四分位数的人其后的死亡相关风险度分别为 10.2、5.0 和 3.0。在>70 岁患有糖尿病的病人中，apo B 的水平值和 apo B 与 apo A-I 的比值可独立于 LDL-C 来预测心血管事件。

HDL-C 水平低与冠心病的关系使得旨在提高血 HDL 水平的药物治疗孕育而生并飞速发展。胆固醇脂转移蛋白(CTEP)抑制药是其中一种提高 HDL-C 水平的药物，关于 torcetrapib 这一有力的胆固醇脂转移蛋白(CTEP)抑制药的研究显示其可使 HDL-C 水平的提高率达 60%，同时还起到了阿托伐他汀的作用，即降低了 LDL-C 水平。不幸的是，一项关于 torcetrapib 的大规模的随机临床试验早在成熟之前就被禁止了，因为 torcetrapib+阿伐他汀组与单用阿伐他汀组相比，死亡率高得多。Torcetrapib 组的心力衰竭、心绞痛、高血压以及冠状动脉血供重建的比率大大增加。尚不清楚这些有害的结果是 Torcetrapib 这一药物自身的问题还是胆固醇脂转移蛋白(CTEP)抑制药这类药的缺陷。

3. 致动脉粥样硬化的 LDL B 显型　LDL 包括许多各种各样大小、化学组成以及密度不同的微粒物。LDL 亚类各自的代谢以及促成动脉粥样硬化的倾向也不同。LDL 的分布主要可以分为两大显型：体积大、密度小的 LDL 占主导的人属于 A 显型，而体积小、密度大的 LDL 占主导的人属于 B 显型。LDL B 显型的人往往伴有 TG 轻度升高、HDL-C 降低等其他脂蛋白异常以及高血压，这使得有些学者认为 LDL B 显型是代谢综合征的生化标记物。LDL B 显型的每个代谢组分都对动脉粥样硬化有促成作用，这是致动脉粥样硬化的 LDL B 显型这个术语的由来。对 LDL 大小以及亚型分布的直接检测需要应用凝胶电泳、密度梯度超速离心、超速离心以及核磁共振等技术，而这些技术在临床实践中并未常规使用。大多数实验室均能检测 Apo B 的水平，通过 Apo B 水平能够对循环中 LDL-C 的水平进行总体评估。LDL B 显型者的 Apo B 浓度偏高，LDL-C 和 Apo B 的比值可以用来间接评估 LDL 的颗粒大小和数量。

大多数(并非所有)的研究表明，LDL B 显型和冠心病的发病率以及动脉粥样硬化的亚临床表现相关，后者可以通过测量颈动脉的内膜中膜厚度来评估。在内科医师的健康调查中，我们可以发现 LDL B 显型独立于总胆固醇水平、HDL-C 以及体重指数(BMI)，可使得冠心病的风险增加 3 倍。且 LDL B 显型随着年龄的增长亦有显著增多。Austin 等人的研究显示，在年轻男性中 LDL B 显型占 10%～15%，而在中年男性中占

30%～35%，年轻女性中占 5%～10%，而在绝经后的女性则升至 15%～25%。一些研究者提出，致动脉粥样硬化的 LDL B 显型可能是脂代谢中最普遍的异常现象，并促成冠心病的发生发展。NCEP Ⅲ指南将体积小、密度高的 LDL 列为心脏血管疾病的危险因子。

LDL B 显型的病因是多方面的。家族研究显示，LDL B 显型是由于遗传了孟德尔占主导或是多基因的性状，使得其可以和其他基因相互作用导致 Apo B 产生增多。这种表型的表达受年龄、内脏肥胖、饮食、惯坐的生活方式以及 2 型糖尿病的影响。一些研究试图探讨 LDL B 显型和许多基因位点的关联，但是没有发现导致 LDL B 显型出现的基因位点。

如果说体积小的 LDL 占主导是有害的，那么我们可以假设拥有体积大、密度小的 LDL（LDL A 型）的人患有心脏血管疾病的概率较小，寿命更长。在病例对照研究中，与对照组相比，寿命出奇长（平均 98 岁）的人以及其子孙有着相当高的 HDL 水平且 LDL 体积更大。LDL 体积更大者发生高血压、心脏血管疾病、代谢综合征的概率较小，出现 CETP 基因发生Ⅰ405V 变异的纯合子的比率较高。这些发现均说明脂蛋白的大小和人的寿命相关联。

有力的证据显示与拥有所谓正常的 LDL A 表型的人相比，拥有 LDL B 表型的人对药物的代谢和饮食干预的反应不同。LDL A 表型和 B 表型者对饮食干预、体育锻炼、减肥的反应以及应用 HMG-CoA 还原酶抑制药、烟酸、胆汁酸结合树脂、氯贝丁酯的治疗的反应均不同。一些药物看似对降低体积小、密度大的 LDL 颗粒更有效；一些通过血管造影测量斑块大小的研究则提示降低这些 LDL 颗粒的浓度与延缓心脏血管疾病的进展或者逆转相关。St. Thomas′动脉粥样硬化逆转研究（STARS）显示，与常规治疗相比，将予以降脂饮食干预以及降脂饮食＋考来烯胺干预进行对比，发现在病情逆转的小组中体积小的高密度的 LDL 颗粒水平显著下降；且高密度的 LDL 颗粒水平被降得最低的小组其病情逆转最为明显，故而在整个实验过程中高密度 LDL 的浓度是血管造影结果的最佳预测指标。赫尔辛基心脏研究（HHS）有相似的研究结论：TG 水平升高且 HDL-C 水平低（推测其为 LDL B 表型者）对吉非贝齐的治疗效果很显著。上述这些研究结论为临床实践提供了重要的信息。

由于 HMG-CoA 还原酶抑制药能够降低所有 LDL 亚类的浓度，所以它对 LDL 亚类分布、平均大小的非特异性作用是较缓和的。然而，不同的抑制药对 LDL 亚类分布的作用不同，普伐他汀和辛伐他汀对调节颗粒大小和亚类比例的作用有限，而氟伐地汀和阿伐他汀的效果则比较明显。罗苏伐他汀在改变颗粒大小从而减弱其致粥样硬化作用方面看来最为有效。临床医师必须了解降脂药对脂蛋白亚类的作用不同，而这些亚类通过检测 TG、LDL-C 以及 HDL-C 的常规方法是检测不出来的且对斑块的逆转有影响。随着科技的进步，以后也许可以检测出脂蛋白的亚类以及 apo 蛋白，到那个时候，检测出 apo B 的浓度、LDL-C 与 apo B 的比率可以作为 LDL 颗粒大小的代理标记。这个比率也可以用来挑选出那些可以作用于病人潜在的代谢异常的药物。然而，在进行大规模的比较在 LDL 亚类分布和 apo 蛋白多样的老年人中，不同抑制药对发病率和死亡率的影响的临床试验研究之前，我们无法断定这些药物理论上的优势是否能够特异性地降低 LDL 亚类浓度，从而改善临床预后。

4. Apo 4 等位基因　Apo E 是乳糜微粒、VLDL、HDL 的组成成分并且调节包含 apo B 的脂蛋白代谢。为 apo E 编码的基因呈多态性，只要改变单个氨基酸就可以产生三个共有的等位基因，命名为 2、3、4。这些等位基因为 3 种亚型编码：E2、E3、E4，从而产生了 6 种 apo E 基因型（E2/2、2/3、2/4、3/3、4/3 和 4/4）。在成年人中 2、3、4 的等位基因相关的出现率分别为大约 8%、78%和 14%。有许多研究表明，LDL-C 的水平在某种程度上取决于 apo E 的基因位点。apo E2/3 基因型者的 LDL 浓度平均下来要比常见的 apo E3/3 基因型者低 20%，而 apo E4/3 基因型者的 LDL 水平要比 apo E3/3 基因型者高出 10%。此外，apo E2/2 基因型的某些人存在清除脂质残余物方面的缺陷（见于血 β 脂蛋白异常、Ⅲ型高脂血症）。apo E 基因型亦可能影响 HDL 的水平，但是这还受到基因间和与其他位点之间的相互作用［CETP，胆固醇 7-α-羟化酶（CYP7A1）以及其他

酶]、体育锻炼以及饮食因素的调节。

众多研究显示，apo 4 等位基因是冠心病的危险因素。在 Framingham 后裔研究中，apo E4 是冠心病独立于年龄、性别、高血压、吸烟情况、肥胖、糖尿病或者 LDL-C 以及 HDL-C 水平等风险的决定性因素。在男性中，拥有 apoE 4 基因杂合子者与不含 apo E 4 基因的患冠心病的优势比是 1.53，在女性中则为 1.99。该等位基因与老年人的死亡率升高、生存率下降有关，故而在老年人中，与年轻人相比，该基因阳性率较低。一项横断面研究显示该基因随着年龄的跨度阳性率显著下降：在年轻人中为 0.198，在九旬老年人中则为 0.116。类似地，另有研究显示老年女性中该基因的阳性率亦低于年轻女性(阳性率分别为 0.098，0.122)，但早前的队列研究显示老年女性中 apo2 基因更多见而且和总胆固醇水平和 LDL-C 水平下降有关。

纵向研究的发现支持这些横断面研究的结论。通过 5 年对年老的芬兰人(平均选入年龄为 72 岁)的随访发现，用于 apo 4 等位基因者冠心病的死亡率是与拥有其他 apo E 表型者的双倍。Baltimore 随年龄变化长达 20 年的纵向随访研究采取了多变量的分析，结果发现 apo E4 是中年人以及老年人冠脉事件的独立预测因子(相对危险度为 2.9)。这些研究十分支持老年人中 apo E4 基因阳性率急剧下降与选择性死亡率有关这一观点。相反地，有不少研究提示 apo 2 等位基因能够延长寿命，可能是由于其与含有 apo B 的脂蛋白水平低有关。apo E 表型可能还影响使用抑制药治疗的代谢反应。改变生活方式或者应用能够特异性地作用于 apo 4 基因的药物干预治疗是否能够降低老年人冠心病死亡率和总体死亡率尚未明了。

考虑到其普遍度，apo 4 等位基因相关的脂质异常也许是与冠心病相关的最常见的。apo 4 基因阳性导致冠心病发生率增加的潜在机制目前并不十分清楚，但在一定程度上与富含 LDL 和 TG 的代谢残余物相关。与 apo E3/3 表型的人相比，apo 4 基因阳性的病人 HDL-C 水平倾向于更低，TG 浓度更高。除了是冠心病的基因性危险因子外，apo 4 基因还与早老性痴呆、卒中、帕金森病相关。理解 apo E 多态性调节动脉粥样硬化、发病率和死亡率的机制以及其对脑部和脂蛋白代谢的影响有助于人们了解改变生活环境、生活方式以及基因对人寿命的影响。在临床广泛开展 apo E 基因的检测和治疗之前，和基因筛查、利用以及健康保险等相关的伦理争论需要得以平息。

5. **脂蛋白 a 升高** 脂蛋白 a[Lp (a)]是富含胆固醇的脂蛋白颗粒，和 LDL 相似，其以共价键与 apo B 相连。脂蛋白 a 的基因位点呈多态性，并且存在决定性的基因亚型。基因学研究提示 Lp(a)浓度是高度遗传的，有项研究表明，Lp a 水平的变异中 98%与 apo a 基因位点有关。所以，Lp(a)的水平在一生中是基本上是恒定的。Lp(a)的致病性在一定程度上与其和纤维蛋白溶酶原的同源性有关，故而与动脉粥样硬化和血栓形成有关。社区动脉粥样硬化风险(ARIC)研究显示十年中，Lp(a)和 LDL-C、HDL-C、$HDL_3$-C 以及 TG 浓度是中年人冠心病事件的独立预测因子；而 apo B、apo A-I 以及 $HDL_2$-C 则不是。患有冠心病的人中 Lp(a)的浓度高些，其在 LDL-C、HDL-C 以及 TG 提供的预测作用基础上增加的预测价值很小，且对黑种人没有预测价值。在一项 70－82 岁的 5732 人的队列分析研究中，对存在风险老年人中使用普伐他汀治疗的前瞻性 PROSPER 研究提示 3 年中，Lp(a)的水平轻度增加了血管疾病的风险。烟酸可以降低 Lp(a)的水平，但是其他降脂药(如树脂类和贝特类)对 Lp(a)水平的影响较弱。针对 Lp(a)水平进行他汀类和雌激素置换治疗的疗效还存在争议。

6. *总结* 尽管人们对动脉粥样硬化的发病机制已经有了深刻的认识，但是在老年人中关于脂蛋白对冠心病的风险还存在几个问题需要解答：①脂蛋白亚类[Lp(a)、LDL、HDL]能够预测冠心病的发病率、死亡率以及总体死亡率吗？②对于某特定水平的脂蛋白予以的干预应该考虑患者的年龄吗？③对脂蛋白浓度的纵向检测可以提高其对冠心病的预测作用吗？④对冠心病高风险相关的多态性现象进行基因筛选能够筛选出予以早期治疗即可降低冠心病风险并延长生命者吗？⑤在评估心脏血管病风险和治疗方面，对动脉粥样斑块或者钙化进行评分的无创检查起什么作用呢？

## 六、干预试验

诸多临床试验评估了降低 LDL-C 水平对冠

心病死亡率和总体死亡率的作用，表 110-1 对这些试验作了总结。这些研究显示，在 65—80 岁的高风险老年人中予以抑制药治疗高胆固醇血症可以降低冠心病的死亡率。总体而言，这些干预研究支持 80 岁以下的老年人使用抑制药，尤其是已经患有冠心病或者冠心病等危症的人。而支持 80 岁以上的人进行治疗的确凿证据有限，ATP Ⅲ建议进行充分的临床评估。

## 七、临床表现

血脂异常常是在存在心血管疾病其他危险因素的人在出现临床症状前进行常规健康体检时被发现并诊断的。血脂异常的首发症状与心血管疾病症状相关。给老年人查体时能够发现的血脂异常特异性的体征相对较少，可以出现黄色的脂肪小结、黄瘤或者黄斑，可能位于眼睛下方的皮肤（黄斑可致睑皮松弛）或者位于肘部、膝部以及肌腱处。

TG 水平中度升高会导致脂肪肝和胰腺炎，水平再高则会出现躯干、后背、肘部、臀部、膝部、手足部位的黄色瘤。严重的高三酰甘油血症（>2000mg/dl）会导致视网膜的动静脉呈白乳状（脂血症视网膜炎）。某些形式的高脂血症可以导致肝脾变大，从而出现上腹不适感或者压痛，而患有罕见的 β 脂蛋白不良血症的患者则可能出现手掌黄斑和结节状的黄色瘤。

## 八、评　估

NCEP 建议 20 岁以上的人至少每 5 年检查一下血脂情况。该检测没有明确的年龄上限。ATP Ⅲ指南则建议行更综合的评估，包括进食的总胆固醇量、LDL-C、HDL-C 以及 TG 水平。如果其中一项不正常，临床医师应该寻找其继发血脂异常的原因，如肥胖、糖尿病、甲状腺功能减退、梗阻性肝病（原发性胆汁性肝硬化等）、肾病综合征、慢性肾衰竭、某些特定的药物所致（见章节最后的“特别的争论”部分）、乙醇摄入以及吸烟。对老年病人而言，检测甲状腺功能十分重要，因为无临床症状的甲状腺功能减退与继发性血脂异常相关。临床中存在高脂血症的患者中有 3%的人有甲状腺功能减退的症状，有 4%的人存在亚临床甲状腺功能减退。

由于对>80 岁的病人以及少数人种群体的研究数据不足，对老年人（尤其是那些血脂异常但没有心血管疾病症状的人）进行筛选和治疗仍然存在争议。表 110-2 归纳总结了支持和反对治疗老年人高脂血症的所有观点。读者可以参阅 2005 年 5 月的老年学杂志关于 NCEP Ⅲ指南中对老年人予以药物治疗和干预的正反两面观点的更深入的讨论。

上述的争论应该通过长期观察中来验证。

第一，所有出版了的筛选指南认为临床医师面临这样一个问题：对于那些中年或者中年之前就进行过血脂评估的人而言，到他们年老时是否需要再重新进行评估。事实上，在病人住院时胆固醇水平的检测是检验科室自动检测的一部分，而且在过去 25 年中，筛查胆固醇水平已经相当普遍了。所以说，大多数老年人，尤其是那些有心血管疾病风险或者明确患有心血管疾病的人，都多次检测过血脂水平。因此，是否需要重新检测常常是个存在争议的问题。

第二，考虑到长期以来中年人和老年人中应用降脂药物以进行一级及二级冠心病预防越来越多，越来越多的老年病人在寻求老年病学专家的医治时已经在进行降脂治疗了。对于这些病人，老年病学专家应当衡量是否需要继续治疗。很难让那些有着明显心血管疾病或者是存在心血管疾病多重危险因素的老年人终止降脂治疗，除非存在强制性的理由。

第三，越来越多人强调保持或者提高老年人功能独立和生活质量。对老年人进行筛选并治疗高胆固醇血症相关的决策应当考虑到预防那些老年人中可能致残的冠状动脉或者血管事件。一些药物看似除了其降脂作用外还有其他益处。例如，抑制药还具有抗氧化作用以及增强内膜功能、有助于氧化亚氮代谢并能够减轻炎症反应的作用。一些横断面和流行病学的研究显示，与未服用抑制药的人相比，服用抑制药者阿尔茨海默病的发病率更低。有两项完整的研究提示，与对照组相比老年人服用抑制药者其认知能力的下降较慢。然而，最近有更多的随机临床试验显示，应用抑制药并不能降低阿尔茨海默病的发病率。所以，尽管缺乏证明抑制药有效的有力证据，但一些临床医师希望抑制药能给老年人带来其他的益处而仍给他们开抑制药。

表 110-1 治疗血脂异常的随机临床试验总结

| 试验 | 人群 | | 干预 | 结果 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 特征 | 人数 | | LDL | 评论 |
| 斯堪的那维亚辛伐他汀生存试验(4S) | 有心绞痛或者心肌梗死病史<br>TC 5.5～8mmol/L<br>TG<2.5mmol/L | 4444 人 50－75 岁有男有女 | 饮食控制±辛伐他汀 | 下降 25% | 明显减少了主要的冠脉事件和死亡率——在<65 岁或者年龄再大点的人中结果相似;≥65 岁的人中冠心病死亡率下降 43% |
| 普伐他汀在冠状动脉粥样硬化中的局限性(PLACI) | 有心血管疾病病史且虽予以美国心脏协会第一步饮食,但 130≤LDL<190 | 408 人 50－75 岁有男有女 | 对比 40mg 普伐他汀和安慰剂 | 下降 28% | 显著延缓了动脉粥样硬化的进展,并且降低了冠脉事件的发生率——在<65 岁或者年龄再大点的人中结果相似 |
| 普伐他汀、脂质与颈动脉粥样硬化(PLAC II) | 有心血管疾病病史±控制饮食无效的 LDL 升高 | 151 人 50－75 岁有男有女 | 对比普伐他汀(20mg 边增加边观察 LDL 水平)和安慰剂 | 下降 28% | |
| 胆固醇和复发事件(CARE) | 有心肌梗死病史且基础 TC<240,115<LDL-C<175,TG<350mg/dl | 4159 人 21－75 岁有男有女 | 对比 40mg 普伐他汀和安慰剂 | 下降 32% | 减少了 65－75 岁人的主要冠状动脉事件以及卒中发生 |
| 苏格兰西部冠状动脉预防研究(WOSCOPS) | 虽控制饮食但 LDL≥154,无心肌梗死病史 | 6595 人 45－64 岁男性 | 对比 40mg 普伐他汀和安慰剂 | 下降 26% | 很大程度上降低了心脏终点事件 31%,高出了据 LDL-C 预测的结果 |
| 医疗研究委员会/英国心脏基地心脏保护研究(HPS) | 有糖尿病、周围血管疾病或者冠心病史 | 20536 人 40－80 岁有男有女 | 对比 40mg 辛伐他汀和安慰剂 | 下降 44% | 对主要血管事件大有益处(不考虑最初的胆固醇水平以及年龄分布比例) |
| 高危老年人应用普伐他汀的前瞻性研究(PROSPER) | 有血管病病史或者存在冠心病的高危因素,由高血压性肾病、吸烟或者糖尿病引起 | 5804 人 70－82 岁有男有女 | 对比 40mg 普伐他汀和安慰剂 | 下降 34% | 明显降低了主要冠脉事件(15%);对卒中无影响 |
| 强化降脂对动脉粥样硬化的逆转(REVERSAL) | 有心血管疾病且洗脱期后 125<LDL<210 | 651 人 30－75 岁有男有女 | 对比 40mg 普伐他汀和 80mg 阿托伐他汀 | 普伐他汀组下降 27%;阿托伐他汀组下降 47% | 均减小了粥样斑块的体积,只有在老年人中可见阿托伐他汀益处更大 |

（续 表）

| 试验 | 人群 | | 干预 | 结果 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 特征 | 人数 | | LDL | 评论 |
| 向着新目标治疗（TNT） | 有临床证据的冠心病 | 10001 人 35—75 岁有男有女 | 对比阿托伐他汀 10mg Qd 和 80mg Qd | 10mg 组下降 35% 80mg 组下降 20% | 显著降低了冠心病、非致命性心肌梗死、心搏骤停后复苏以及卒中的混合死亡终点 |
| 在缺血性疾病中长期予以普伐他汀治疗（LIPID） | 有心肌梗死病史或在美国住过院，且 155<LDL<271 | 9014 人 31—75 岁有男有女 | 饮食咨询±40mg 普伐他汀 | 下降 18% | 显著降低了死亡率以及心血管疾病（心梗、卒中、冠脉重建）的后果（15%），年轻人和老年人的相关作用相似 |
| 评估普伐他汀或阿托伐他汀疗效（PROVE IT-TIMI22） | 近期因急性冠脉综合征入院，TC≤240 | 4162 人平均年龄为 58±11 岁有男有女 | 400mg 加替沙星＋40mg 普伐他汀或者 80 mg 阿托伐他汀 | 普伐他汀组下降 10%；阿托伐他汀组下降 42% | 降低了心肌梗死复发的风险或者血管死亡 |
| 老年人评定目标的研究（SAGE） | 通过监测活动时发现缺血证据的冠心病的患者 | 893 人 65—85 岁有男有女 | 对比 80 mg 阿托伐他汀和 40mg 普伐他汀 | 普伐他汀组下降 32%；阿托伐他汀组下降 56% | 两组均明显减轻了活动中监测的缺血负荷；阿托伐他汀组的总体死亡率比辛伐他汀组低 |

**表 110-2 治疗老年人高脂血症支持和反对方各自的理由**

支持方的理由：
- 冠心病是老年人最常见的死亡原因
- 其风险随着年龄的增长而增加
- 动脉粥样硬化从病理上在中年人和老年人是区分不开的
- 降脂药物似乎对中年人和老年人的作用是一样有效的
- 许多降脂治疗的临床试验表明，在 65—80 岁的人中，降脂治疗能够切实地降低心脏病的发病率和死亡率

反对方的理由：
- 缺乏在大于 80 岁的人群中予以初期或后期的预防治疗能够降低冠心病发病率和死亡率方面的证据
- 药物不良反应可能比较明显
- 从开始治疗到冠心病发病率和死亡率下降之间可能存在 2 年的延迟期
- 收入固定而医疗保险受限的老年人的花费问题
- 合并有多种可能缩短生存期或者影响生活质量的其他疾病
- 多种药物治疗和药物不良反应的风险

第四，PROSPER、HPS以及其他研究（表110-1）的结论均支持对≥80岁的老年人予以药物干预，以达到对心血管疾病后期预防的目的。我们知道，没有确切的数据说明这在＞80岁的老年人中效果欠佳。为了等待确切的研究结果而使得预防性治疗延误不利于老年人的生存，更别提花费了。

第五，什么时候、对什么病人予以药物干预治疗这个问题受新的旨在攻破心血管疾病潜在发病机制的药物发展情况的影响。许多药物正在飞速发展，并在进行临床试验。微粒体三酰甘油转移蛋白（MTP）可以减少包含apo B的蛋白从肝分泌，包括MTP在内的许多新药可能在降脂治疗中起作用，这可能是其自身作用或者是联合用药的效果。

## 九、处　理

1. *降脂治疗的危险分层*　2001年的NCEP ATP Ⅲ报告对老年人（男性≥65岁，女性≥75岁）行降脂治疗的方法作了较大的调整，该报告在2004年又有更新。该报告建议通过计算弗雷明汉风险积分（http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/riskcalc.htm）来作为鉴别出冠状动脉事件风险增加的老年人的首选方法。根据总体的弗雷明汉风险积分，可以将老年人划分为四大类：高危、中高危、中危以及低危，且高危中有一部分被定为极高危。针对不同危险度有着不同的治疗建议以及治疗目标，且对于极高危人群建议予以最强化的治疗。表110-3总结了ATP Ⅲ刚更新过的风险分层。

**表110-3　ATP Ⅲ中LDL-C控制目标、TLC分割点、不同风险人群的药物治疗以及根据临床试验研究证据提出的调整**

| 危险分层 | LDL-C目标 | 起初的TLC | 考虑药物治疗[1] |
|---|---|---|---|
| 高危：有冠心病[2]或冠心病的等危症[3]（十年风险＞20%） | ＜100mg/dl（选择控制在＜70mg/dl）[4] | ≥100mg/dl[5] | ≥100mg/dl[6]（＜100mg/dl选择性使用药物） |
| 中高危：存在2个以上的危险因素[3]（十年风险介于10%～20%）[7] | ＜130mg/dl[8] | ≥130mg/dl[5] | ≥130mg/dl（100～290mg/dl者选择性使用药物）[9] |
| 中危：存在2个以上的危险因素[3]（十年风险＜10%）[7] | ＜130mg/dl | ≥130mg/dl | ≥160mg/dl |
| 低危：存在0-1个危险因素* | ＜160mg/dl | ≥160mg/dl | ≥190mg/dl（160～189mg/dl者选择性应用降低LDL的药物） |

①一旦使用了降LDL的药物，指南建议治疗的强度应使得LDL-C的浓度至少降低30%～40%

②冠心病包括有心肌梗死病史、不稳定心绞痛、稳定型心绞痛、冠脉操作（血管成形术或者心脏搭桥术）或者临床有明确的心脏缺血证据

③冠心病的等危症包括有临床表现的非冠脉形式的动脉粥样硬化性疾病[外周动脉疾病、腹主动脉瘤、颈动脉疾病（短暂性脑缺血或者颈动脉所致的卒中或者颈动脉狭窄＞50%）]、糖尿病以及存在2种以上的危险因素且10年内发生严重冠心病的风险＞20%

④风险较高者应选择性地将LDL-C水平控制在＜70mg/dl，对于高三酰甘油者，非HDL-C的浓度应控制在＜100mg/dl

⑤任何属于高危或者中高危的人如果其存在生活方式相关的危险因素（例如肥胖、缺乏体育锻炼、三酰甘油水平高、HDL-C水平低或者代谢综合征），不论其LDL-C水平如何都应当治疗性地改变生活方式

⑥如果基础LDL-C＜100mg/dl，根据可获得的临床试验结果降低LDL水平的药物可以选择性地使用。如果高危人群三酰甘油水平高或者HDL-C水平低，可以考虑联合使用贝特类、烟酸以及降低LDL浓度的药物

⑦计算十年风险系数可以从www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol获取

⑧LDL-C水平应选择性控制在＜100mg/dl

⑨对于中高危的人群，如果LDL-C水平为100～290mg/dl予以基础治疗或者改变生活方式者，根据可获得的临床

试验结果，可选择开始应用降低 LDL 的药物以使得 LDL-C<100mg/dl

⑩危险因素包括吸烟、高血压（BP≥140/90mmHg 或者正服用降压药）、HDL-C 低于 40mg/dl，家族早发性冠心病（男性一级亲属<55 岁发病，女性一级亲属<65 岁发病）以及年龄（男性≥45 岁，女性≥55 岁）

* 几乎所有存在 0～1 个危险因素的 10 年风险<10%，所以对存在 0～1 个危险因素的人进行 10 年风险评估没有必要

摘自 Grundy SM，Cleeman JI，Merz CN，et al.；Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004；24(8)：e149-e161.

不存在年龄之外的危险因素的老年人 10 年绝对风险<10%者属于低危者。对这些除了年龄没有其他危险因素的老年人是否予以降脂治疗存在很多争论。处于这一分层的人其 LDL-C 目标水平是<160mg/dl。根据不断更新的数据，低风险者的绝对获益不太明确，且最近的临床试验并不建议调整治疗目标、重新划分切割点。ATP Ⅲ不断更新并强调具有治疗作用的生活方式的改变，包括提倡饱和以及反式脂肪酸含量低的饮食、增加体育活动、控制体重等，这些对降低胆固醇水平有益。ATP Ⅲ对低危人群予以药物治疗方面的指南未改变需予以药物治疗的 LDL 的浓度界限，仍为 ≥160 mg/dl。然而，诸多临床医师对这类人群予以的治疗较激进，在 LDL-C 低于 100 mg/dl 时就开始使用抑制药以降脂治疗。

老年人中高脂血症对冠心病的相对危险度要比年轻人中低，这与老年人需要对抗的致死原因以及合并疾病的累积作用有关，意识到这一点很重要。然而，由于老年人绝对风险高且冠心病事件案的归因风险高，所以与年轻人相比，予老年人以特定的治疗（例如抑制药治疗）将可以预防许多事件的发生。根据 CARE（胆固醇与复发事件）的数据，Lewis 及其同事得出了这样的结论：对>65 岁的老年人予以抑制药治疗 5 年、基础胆固醇水平<240mg/dl 的每 1000 人中可以减少 225 件心脏不良事件的发生，而年轻些的人中可以减少 121 件。>65 岁的老年人予以一种抑制药治疗 5 年，每 1000 个患者中可以减少 27 例致命性冠心病事件。相比之下，同期予以治疗的年龄小些的患有冠心病的人中只能减少 11 例致命事件。ATP Ⅲ认为对 65 岁的 10 年内有恶性冠心病事件风险、终结点为 10%的老年人而言，在 65 岁时需要予以抑制药治疗从而可以预防其 80 岁时冠心病事件的数目（NNT）是 10，而 10 年内恶性冠心病终点的风险为 20%的 65 岁老人需要治疗的数目是 5。所以，由于其绝对风险和归因风险高，患有冠心病的以及那些有着多重危险因素的老年人应该会从药物治疗中获益。

将弗雷明汉风险评分应用于老年人受到诸多限制。增加冠心病短期风险的因素为众人所知。然而，危险因素对长期风险的影响还不那么明确，尤其对于那些存在非冠心病所致死亡的其他风险的年龄较大的人而言。在老年人中使用血样中超出正常脂质有关的生物标记物（如 LDL 颗粒的大小、胰岛素、超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、载脂蛋白等）以及对亚临床疾病应用结构性标记物[如使用电子计算机 X 线断层成像（CT）扫描评估冠脉钙化的替代标记物以评价动脉粥样硬化的范围、颈动脉内中膜增厚]以指导治疗需要更深入的评估。

*2. 治疗性生活方式的干预* 在高脂血症的初始治疗中大力提倡饱和脂肪酸、胆固醇含量少而纤维素和复合糖类含量高的饮食，还提倡减体重、规律进行有氧运动（治疗性地改变生活方式）。为了降低 LDL-C 水平，美国心脏协会以及美国糖尿病协会建议以下饮食构成：饱和脂肪酸度应小于能量摄入的 7%；食物中的胆固醇应<200mg/d；反式非饱和脂肪酸应小于能量摄入的 1%；总的能量摄入依据体重的调整目标而定；食物中总的脂肪应当调整到总热量的 25%～35%，应主要由单不饱和或者多不饱和脂肪酸构成。每摄入 1 卡路里的热量就应包含 14g 以上的纤维素；每天应摄入盐 1200～2300mg；饮酒应适度（限制到女性每天 1 杯、男性 2 杯）。

肥胖者适度地减轻体重，联合有氧运动可以使得总胆固醇水平、LDL-C 浓度下降 10%～15%、HDL-C 升高 15%，提高糖耐量并且起到降血压的作用。此外，脂质水平对改变生活方式的

反应与初始的血脂水平有关，很有可能与选择性的基因多态性有关。基础胆固醇水平最高者经过减轻体重以及美国心脏协会的饮食干预后改善情况最为显著。然而，低脂肪酸饮食在降低总胆固醇水平和 LDL-C 水平方面的益处是经过 HDL-C 的降低而缓和了的。如果没有伴随的体重减轻，LDL-C 与 HDL-C 的比率很可能会增加，而非像予以饱和脂肪酸、胆固醇含量低的饮食的人那样下降。这说明糖类含量高的饮食对那些 HDL-C 是冠心病主要决定因素的老年女性而言不是最佳的，但是在致动脉粥样硬化的作用中，LDL-C 水平下降所带来的好处远大于人们假设的 HDL-C 水平下降所带来的坏处。饮食中增加单不饱和脂肪酸可能会防止 HDL-C 水平的降低。

常常提倡增加体育活动以减少心脏血管疾病的风险。但是，上述益处主要是由于体育活动相关的体重减轻。对于中年人和老年人而言，不论男性还是女性，体重减轻和有氧运动有助于血脂水平的改善，对糖耐量、血压情况亦有改善，而单纯的有氧运动若不能使体重减轻，则其对人体的益处会大打折扣。但是，达到并保持最佳体重的生活方式的彻底改善，联合有氧运动将会使得心脏血管疾病的危险因素得到最显著的改善，并且能够使得这些改善后情况保持时间最长。我们提倡这样干预生活方式：美国心脏协会第一步饮食；适当减轻体重；对存在明显动脉粥样硬化表现的老年人或者是存在多重冠心病危险因素的没有临床症状的危险度更高的人而言，每天进行长达 30min 的适度锻炼。

3. *药物治疗* 对许多患有高脂血症存在冠心病风险的老年人而言，治疗性地干预生活方式不能有效降低 LDL-C 的水平以达到控制目标。有好几种药物可以治疗这类高脂血症。表 110-4 总结了常用降脂药的预期治疗效果和不良反应。下面我们简短地概述一下它们的作用机制。

**表 110-4 高脂血症的药物治疗**

<table>
<tr><th>药物种类</th><th>剂量</th><th>预期效果</th><th>评价</th></tr>
<tr><td colspan="4">抑制素(HMG CoA 还原酶抑制药)</td></tr>
<tr><td>洛伐他汀</td><td>20～80mg/d，与晚饭同服，若＞20mg/d，一天分 2 次服用</td><td>40mg 使 LDL 下降 31%</td><td rowspan="6">抑制素仍然是降低 LDL 的首选药物。对这些抑制素而言，每每将标准剂量加倍，LDL 有可能会再下降约 6%，而对 HDL-C 的影响一般较缓和，在 5%～10%影响时，并不一直是剂量依赖性的；在 HDL-C 水平低、TG 高的患者中提高 HDL-C 水平更明显<br>抑制素是非常安全的：95%的患者可以耐受，5%不能耐受。常见的不良反应包括头痛、腹部不适、疲倦、流感样症状以及肌痛<br>0.5%的患者使用初始剂量时可能会出现一种或者 2 种转氨酶升高至正常上限的 3 倍以上，而使用高剂量时有 2.5%的人会出现这种情况，呈剂量依赖性。肌痛是指出现肌肉的症状(肌肉虚弱感、疼痛或者酸痛)且 CK 高出正常高限的 10 倍以上，发生率为 2%～4‰<br>抑制素具有缓和的降低 TG(下降 10%～35%)的作用。TG 的下降情况依赖于 TG 基线水平(基线水平越高，下降得越明显)与抑制素的剂量。抑制素中效力最强者降低 TG 的作用最显著</td></tr>
<tr><td>普伐他汀</td><td>10～80mg/d，睡前服</td><td>40mg 使 LDL 下降 34%</td></tr>
<tr><td>辛伐他汀</td><td>5～80mg/d</td><td>20～40mg 使 LDL 下降 35%～41%</td></tr>
<tr><td>氟伐他汀</td><td>20～80mg/d，80mg 缓释片，若＞40mg/d，一天分 2 次服用</td><td>40～80mg 使 LDL 下降 25%～35%</td></tr>
<tr><td>阿托伐他汀</td><td>10～80mg/d</td><td>10mg 使 LDL 下降 31%</td></tr>
<tr><td>瑞舒伐他汀</td><td>5～40mg/d</td><td>5～10mg 使 LDL 下降 39%～45%</td></tr>
</table>

(续 表)

| 药物种类 | 剂量 | 预期效果 | 评价 |
| --- | --- | --- | --- |
| **胆固醇吸收抑制药** | | | |
| 依哲麦布 | 10mg/d | 单用时使 LDL 下降 15%～20%,与抑制素合用时下降更多 | 避免与环孢素、吉非贝齐同时使用。与抑制素同用时使转氨酶升高。目前的临床试验对其与抑制素同用能否增加抑制素对冠心病的预防价值表示质疑 |
| **胆汁酸多价螯合剂** | | | |
| 考来烯胺 | 2～8g/d,每日最大剂量 24g | 对 LDL-C 的降低作用呈剂量依赖性,下降 15%～30%。树脂类会导致 TG 升高,但考来维仑这方面的不良反应不明显 | 与水混服,餐前服用。这些胆汁酸多价螯合药的严重不良反应包括粪便嵌塞、消化道的非特异性表现;还会导致脂溶性维生素的缺乏,钙从尿中丢失。此外,药物之间的相互作用需要咨询药学家 |
| 考来替泊 | 5～30g/d,每天 1 次或者隔天 1 次 | | 如需同时服用其他药物,应在服用该药前至少 1h 或者后 4h 时服用 |
| 考来维仑 | 为625mg 的片剂,每天口服 6～7 片 | | 若与 HMG CoA 还原酶抑制药同时使用,可以减量并改为一天两次。与餐同服 |
| **烟酸** | | | |
| 烟酸(迅速起效、持久、延长释放) | 常规 1.5～3g/d 释放,一天服用 2 或 3 次,延长释放1～2gQHS 口服 | 使 LDL 下降 15%～25%。烟酸是目前可使 HDL-C 升高的最为有效的药物。1mg/d 即可使 HDL 升高 25% | 不幸的是,该药存在前列腺素介导的不良反应,包括皮肤潮红、头痛、温热感以及瘙痒;其他不良反应还有色素沉着、黑棘皮症、皮肤干燥、恶心、呕吐、腹泻以及肌炎。之前服用 325mg 5-氨基水杨酸(ASA)可以减轻皮肤潮红;需要检测肝功、血糖以及尿酸;由于其延长释放可与洛伐他汀合用 |
| **贝特类** | | | |
| 吉非贝齐 | 每天两次,每次 600mg,早餐或者晚餐前 30min 服用 | 使 TG 下降 25%～50%,使 HDL 升高 15%～25%,可使 LDL 下降 5%～20%(较大变异)。可使某些患者的 LDL 升高 | 适用于 TG 高、HDL 低的人群。不良反应包括肌炎、腹部不适、光过敏、胆结石、心跳不规则以及肝损害。与依泽替米贝/辛伐他汀属配伍禁忌。存在多种药物间的相互作用(咨询药学家) |
| 非诺贝特 | 起初每天一次,每次 48mg,每天最大口服剂量为 145mg | | 如果血脂降到目标值以下应考虑减量。注意定期检查全血细胞计数以及肝功能 |
| 氯贝丁酯 | 每天两次,每次 1000mg | 可降低 LDL-C 和 HDL-C,极少应用 | 20 世纪 70 年代和 20 世纪 80 年代的临床试验表明:该药导致总死亡率、心脏病相关的卒中以及癌症增高;当其他治疗无效时才考虑该药;用于Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型高脂血症 |

以上数据来自许多资源,包括 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(8):e149-e161; McKenney JM. Selecting successful lipid-lowering treatments. http://www.lipidsonline.org/slides/slides

临床医师在开出这些药物之前应当阅读以下包装说明并且从其他的药品方面的信息资源获得最新信息。许多营养制品、营养保健品也被用来改善血脂情况。它们的使用不在本章节讨论范围内。对许多老年人而言，单用抑制药这一种药物就可以很安全地达到LDL-C的目标控制范围。

(1)HMG-CoA还原酶抑制药(抑制素)：在肝合成胆固醇的过程中，HMG-CoA还原酶催化其中的限速反应，抑制素可以抑制HMG-CoA还原酶从而减少胆固醇的生成。这类药物可上调肝细胞上的LDL受体，从而使得含有apo E和apo B的脂蛋白从循环中的清除增多，还使得肝合成、分泌的脂蛋白减少。抑制素降低LDL-C水平、增加其清除，并减少残存颗粒的分泌，残存颗粒即极低密度脂蛋白和中等密度脂蛋白(非HDL-C)。所以，抑制素对LDL-C和TG水平升高的患者是有效的。

(2)贝特类：贝特类降低极低密度脂蛋白(VLDL)的产生、增加富含TG的脂蛋白的清除。后者是通过过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)-α以及增加脂蛋白脂肪酶(清除富含TG的颗粒的关键酶)来实现的。贝特类还能增加HDL-C和apo A-I的水平。贝特类适用于TG高、HDL-C低的患者。

(3)胆汁酸多价螯合剂：胆汁酸树脂类一般作为治疗高胆固醇血症的二线用药。胆汁酸多价螯合剂在肠道中结合胆汁酸，从而减少了胆汁酸的肝肠循环。这类药上调7-α羟化酶，从而使得肝细胞中更多的胆固醇转变成胆汁酸。这类药使得肝细胞中胆固醇的含量下降、LDL受体表达增多，故而LDL和VLDL残存物从循环中的清除增加。然而与此同时，胆汁酸多价螯合剂会导致肝中胆固醇合成增加，这从一定程度上否定了螯合剂的降LDL-C的作用。TG水平高的人应用树脂类需要注意的是，树脂类会使肝产生更多的VLDL，从而使得TG升高。

(4)烟酸(尼克酸)：烟酸抑制脂蛋白的合成，减少肝产生VLDL，且抑制自由脂肪酸的外周代谢，从而减少肝产生TG、分泌VLDL，并减少LDL颗粒。烟酸使得apo A-I产生增多，因此可以升高HDL-C的水平。

(5)依哲麦布：依哲麦布抑制肠道吸收胆固醇。它使得胆汁中、食物中运送至肝的胆固醇减少，且减少致动脉粥样硬化的残余颗粒中VLDL、LDL中胆固醇的含量。肠道向肝运输的胆固醇减少使得肝细胞LDL受体活性增强，从而导致循环中LDL的清除增多。当前的临床试验对抑制素基础上增加依哲麦布后能对冠心病的预防增添的价值提出了质疑。

## 十、预　防

ATP-Ⅲ和弗雷明汉风险评分对风险的计算集中在评估10年危险度上。年龄对预测绝对风险有着明确的作用，许多年老的病人仅仅由于年龄而超出了治疗的阈值。生存时间风险的评估可能为最初心脏血管疾病的预防提供了一个更有用的概念上的框架。在弗雷明汉心脏研究中，没有冠心病的50多岁的男性发生冠心病的生存时间风险是52%，而在女性则为39%。能够存活到85岁的相关因素包括性别为女性、总胆固醇水平低、收缩压低、糖耐量好、不吸烟以及教育程度高。50多岁的男性存在选择性冠心病危险因素的生存时间风险为5%，而其若存在2个或者2个以上的危险因素则生存时间风险为69%。在女性中，存在选择性冠心病危险因素的生存时间风险为8%，而其若存在2个或者2个以上的危险因素则生存时间风险为50%。存在选择性冠心病危险因素者，其男性和女性的生存中值分别>11年和>8年。这说明选择性控制心脏血管疾病的危险因素有着突出的长期益处。

对没有冠心病的老年人是否予以药物治疗以预防心脏血管疾病(心脏血管疾病真正的初始预防)仍然存有争议。几乎没有支持在老年人中应用抑制素来预防冠心病的临床试验报道。我们的观点是干预生活方式，尤其是体育锻炼结合减轻体重，有益于提高生活质量以及老年人的肢体功能，所以应当大范围推广。减轻体重和药物营养治疗对存在代谢综合征的患者尤其有益。限制饱和脂肪酸、反式非饱和脂肪酸的摄入以及增加食物中纤维素的摄入有利于改善血脂水平。亦有人提议提高单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸的摄入且增加ω-3油脂类的摄入。对老年人初始的心脏血管疾病方面的预防已经在大范围的实施之中，大约有3/4的老年人正以服用抑制素的方式

进行预防治疗。我们提倡应用无创性的方法检测动脉易损性(颈动脉内中膜的厚度、评估冠状动脉钙化情况)的结构标记物和动脉易损性功能标记物,以区分出具有证据的患有亚临床疾病的老年人,尤其这些人可以从强化的药物干预治疗中获益颇多。我们发现以下因素会使得其临床应用受到限制:不能行这些正规的检测、缺乏临床实验数据支持、其用于老年人的初始预防、检测相关的费用问题、其他一些后续的异常发现以及偶然的发现。

## 十一、特殊的争议

1. 药物导致继发的血脂异常　许多老年人服用的药物会影响血脂水平。虽然利尿药和β受体阻断药会对血脂水平有不良影响,但是这些药物的降压作用远胜过其不良反应。类固醇激素对脂蛋白的影响取决于具体是何药物、剂量以及给药途径。总体来说,合成代谢甾类可降低 HDL-C,对 LDL-C 的影响则有较大变异。孕激素类的作用依赖于其致男性化的程度,雌激素类可导致高三酰甘油血症。糖皮质激素对 HDL-C、TG、LDL-C 均有升高作用。维生素 A 类会升高 TG、LDL-C,亦可降低 HDL-C。干扰素类会导致高三酰甘油血症。器官移植后使用的防止排斥反应的药物如环孢素、骁悉(麦考酚酯)亦可导致加速动脉粥样硬化的血脂异常。对艾滋病患者应用的抗反转录病毒治疗,尤其是蛋白酶抑制药,可导致 TG 和 LDL-C 以及其他代谢异常(脂质营养不良)为特征的血脂异常,而后者增加动脉粥样硬化的风险。

2. 糖尿病相关的血脂异常以及代谢综合征　老年人中 2 型糖尿病很常见,而且是心血管疾病明确的危险因素(见第 109 章)。由于糖尿病为发生冠状动脉疾病的长期的高危因素,且其增加心脏血管疾病事件的风险以及后续的死亡率和合并症,所以为制定治疗目标,糖尿病现被认为是冠心病的等危症。于是有冠状动脉疾病病史的糖尿病老病人需要强化血脂、血压以及冠状动脉疾病其他危险因素的治疗以达到目标水平。此外,有糖尿病的老年人其糖毒性影响冠脉风险,高血糖与运动试验测试中的无症状缺血发生率增加有关。

2 型糖尿病常常与以高三酰甘油、HDL-C 降低、小体积密集的 LDL 颗粒占主导、apo B 增多、富含胆固醇的残余颗粒的累积为特征的血脂异常(与其是餐后)有关。对 2 型糖尿病患者治疗高脂血症对减少心血管的终点事件十分有效。应用抑制素的研究(心脏保护研究、4S 研究、阿托伐他汀和糖尿病联合研究)均显示这样可以确实使得冠脉事件降低 25%～30%。但是,患有 2 型糖尿病的绝大多数病人 TG 水平高、HDL-C 水平低,这些受抑制素的影响小。HHS、退伍军人服务部高密度脂蛋白干预试验(VA-HIT)、苯扎贝特预防梗死研究(BIP)以及非诺贝特干预在糖尿病患者中降低事件发生(FIELD)的研究结论不一致。一些其他的大规模的检测降脂治疗在糖尿病患者中对心脏血管疾病事件的作用的临床试验正在进行中。鉴于其研究结果悬而未决,我们建议应用抑制素来降低总胆固醇及 LDL-C 并升高 HDL-C;然而,如果改变生活方式、应用抑制素仍不能使 HDL-C 达到目标水平,我们建议加用烟酸。非诺贝特能够有效降低高三酰甘油的患者体内的三酰甘油并升高 HDL-C 水平,但我们并不建议将非诺贝特和抑制素合用,因为合用会增加老年人发生肌病的风险。

2 型糖尿病和代谢综合征的表现之间存在很大关联,两者意味着一系列与中心型肥胖相关的危险因素,后者促成并加速动脉粥样硬化和血管疾病的并发症的发生和发展。代谢综合征最初由 Reaven 在 1988 年描述为胰岛素抵抗、糖耐量异常、高胰岛素血症、TG 升高、HDL-C 下降以及高血压,现在许多人则认为代谢综合征由炎症、微量白蛋白尿、小体积密集的 LDL 颗粒、纤维蛋白溶解异常与凝血病、非酒精性脂肪性肝病以及中心型肥胖构成;而 NCEP、世界卫生组织以及国际糖尿病联盟将代谢综合征定义为超过特定血压、血糖、腹围、HDL 以及 TG 界值的多种表现。

其中的三个组分(高血糖、高 TG 以及腹围粗)与血管事件的关系变异较大,但与 2 型糖尿病患者的预后关系较密切。此外,代谢综合征的界定并不包括 LDL-C 水平、吸烟或者年龄这三个血管事件重要的危险因子。另外,看似没有代谢方面的病因可以导致代谢综合征,因为患有代谢综合征的许多患者不存在胰岛素抵抗。多种危险因

素的界值划分点是血管事件的预测因子，但是这些危险因素与心脏血管疾病的关系并不一定呈线性或者递增关系。在大家可以定义心脏血管疾病风险的代谢综合征的组成以及划分点上达到进一步的统一之前，涉及治疗仍然没有明确的理论能够集齐那些血管疾病的危险因素。在西方，随着肥胖者在人群中的比例越来越高，与之相对应的2型糖尿病患者也越来越多。我们建议强化危险因素的调整，包括治疗性地改变生活方式以及体育锻炼，以减轻肥胖程度，还包括对代谢综合征的每个组分进行相应的药物干预治疗。未来遗传药理学和治疗学的发展可能会给2型糖尿病和代谢综合征患者带来福音。

3. 低胆固醇血症　多重危险因素干预试验(MRFIT)以第六百分位数为界限，将低胆固醇血症定义为总胆固醇浓度<160mg/dl，低胆固醇血症随着年龄的增长而增多。一些研究显示胆固醇水平与死亡率之间呈"J"形关系，这就意味着胆固醇水平低的人死亡风险高。慢性感染与炎症、癌症、不知不觉的体重逐渐减轻、糖尿病以及慢性阻塞性肺病(COPD)等疾病的活动期或者亚临床期的存在使得任何探索低胆固醇水平与发病率或者死亡率的关系的检查结果变得令人困惑。这些疾病可能会抑制肝胆固醇的合成或者加速胆固醇的分解代谢。其实可以通过除外早死患者(患有无法诊断的疾病)的纵向队列分析来去除这种偏倚。这种大规模人群的研究揭示了低胆固醇血症与机体营养、功能状态以及细微心理检查评分的关系。

弗雷明汉队列研究的数据显示了在70岁之前总胆固醇水平与冠心病、总死亡率有关，而在那之后结果开始变得无关了。生物学上貌似有理的能够解释低胆固醇水平与死亡关系的机制包括细胞膜结构与功能的改变、类固醇激素的代谢异常以及脂溶性维生素的缺乏。集合了19项队列研究的数据表明：与胆固醇浓度介于200～239mg/dl的人相比，胆固醇浓度<160mg/dl的男性和女性发生心脏血管意外死亡的风险高出40%～50%，且其死亡发生在胆固醇基础测定的至少5年以后。

胆固醇水平正常但偏低以及胆固醇浓度下降可能均为发病率和死亡率上升的标志，甚至在居住着表面看似健康的老年人的社区亦是如此。檀香山心脏研究提示，胆固醇水平低持续20年与死亡风险增加有关。该研究还提示，患者胆固醇水平低出现得越早，死亡风险越高。Iribarren等人进行研究，试图搞清低胆固醇水平是疾病导致的还是一些基因或者生活方式所导致的，他们研究分析了总胆固醇水平6年的变化趋势和之后16年的死亡率，结果发现总胆固醇水平下降与疾病特异性死亡率和总死亡率均相关：那些从中等三分位组下降到最低的三分位组者的死亡率高出30%。这些结论使得人们开始思考：是否应该建议将老年人的胆固醇降到180mg/dl(4.5mmol/L)以下呢？

老年病学专家在评估一位低胆固醇的老年人时必须考虑胆固醇浓度随时间的变化模式，以及其与其他疾病和事件的关系。低胆固醇血症也许是潜在的恶性肿瘤和其他可导致发病率和死亡率上升的疾病的标志。不幸的是，至今没有评估低胆固醇老年人的可靠指南。一些学者提倡对居住着老年人的健康社区以外的低胆固醇老年社区进行常规的肿瘤评估，另外一些人则倾向于更积极或更消极地评估。需要临床随机试验来明确对低胆固醇的老年人予以积极的营养干预是否有益。

4. 疗养机构中对血脂异常的处理　在扩展后的疗养机构中如何对血脂异常进行处理仍然存在争议。目前关于在这种情形下处理胆固醇升高的价值的数据有限。利用了卫生保健财务管理局的最小的数据集的一项回顾性的队列研究显示：疗养院中，使用抑制素治疗明确诊断的心脏血管疾病的老年人，与那些相似的但未使用抑制素的老年人相比，在调整了各种各样的潜在混杂因素后，一年的死亡风险要低31%。在这项研究中，在治疗机体功能下降方面没有显著效果。经过组织的大组人群中，低胆固醇饮食对心血管或者总死亡率没有影响。另一方面，与疗养院中胆固醇水平稳定或升高的老年人相比，胆固醇水平急转直下者调整后的死亡优势比要高出6倍以上。因此，根据现有的有限数据，我们不提倡对疗养院中健康状况不堪的病人进行高胆固醇血症的常规治疗，但是强烈建议进行良好的临床评估，以区分出那些予以治疗潜在的益处高出药物毒性风险以及治疗费用的病人。

## 参考文献


[1] Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? Lancet.2007;369(9557):168-169.

[2] Aronow WS. Should the NCEP III guidelines be changed in elderly and younger persons at high risk for cardiovascular events? J Gerontol Med Sci.2005;60A:591-592.

[3] Aronow WS. Managing hyperlipidemia in the elderly Special considerarions for a population at high risk. Drugs Aging 2006;23:181-189.

[4] Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, et al. Trends in serum lipids and lipoproreins of adults, 1960-2002. JA MA.2005;294:1773-1781.

[5] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Decection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholescerol In Aduks (Adult Treacmenr Panel III). JAMA.2001;285(19):2486-2497.

[6] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.;Coordinating Commirtee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical crials for the National Cholesterol Education Program adult Treatment Panel Ⅲ guidelines. Arterioscler Tbromb Vasc Biol.2004;24(8):e149-e161.

[7] Heart Disease and Scroke Scatistics-2007 Update. A report from the American Hearr Association Statistics Committee and Stroke Statistics subcommittee. Circulation.2007;115.

[8] Heart Proteaion Collaborative Group. MRC/BHF Heart Proteaion Study ofcholesterol lowering with simvasratin in 20536 high-risk individuals; a randomized placebo-controlled trial. Lancet.2002;360:7-22.

[9] Heiss G, Tamin I, Davis CE, et al. Lipoprotein-cholesterol disrributions in seleaed North American Popularions: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation.1980;61:302-315.

[10] Kolovou GD, Anagnostopoulou KK. Apolipoprotein E polymorphism, age and coronary heart disease. Ageing Res Rev.2007;6:94-106.

[11] Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediaion of lifetime risk of cardiovascular disease by risk factor burden age 50 years ofage. Circulation. 2006;113:791-798.

[12] Malenka DJ, Baron JA. Cholesterol and Coronary Heart Disease. The importance of patient-specific attributable risk. Arch Intern Med 1988;148:2247-2252.

[13] McKenney JM. Selecting successful lipid-lowering treatmencs. http://www.lipidson line.org/slides/slideOl.cfm? tk=23. Augusr 26,2008.

[14] Miller NE. Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? Lancet. 1984;263-266.

[15] Packard CJ, Ford I, Robertson M, et al.;PROSPER Study Group. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatmenr benefit in the PRO speaive Study of Pravastain in the Elderly at Risk (PROSPER).Circulation.2005;112:3058-3065.

[16] Rizzo M, Berneis K. The clinical relevance of low-density-lipoproteins size modulations by statins. Cardiovasc Drug Ther.2006;20:205-217.

[17] Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effecr of pravasratin on coronary disease evencs in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. Circulation. 2000;102:1893-1900.

[18] Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical consideracions.Circulation.2006;113:2335-2362.

[19] Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB.Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation.1998;97:1837-1847.

# 第 111 章　甲状旁腺功能亢进症和 Paget 骨病

原著　Kenneth W. Lyles
译者　宋光耀　任路平



## 一、甲状旁腺功能亢进症

### (一)背景和流行病学

甲状旁腺功能亢进症是由于血循环甲状旁腺激素(PTH)水平增高引起的钙、磷和骨代谢异常。由于此病发病率在老年病人中增加,故此病在老年人中较为重要。广泛应用的多相生物化学筛查试验使原发甲状旁腺功能亢进症的发病例数增加。在明尼苏达州奥姆斯特德县的梅奥(Mayo)诊所,1978 年以前的年发病率为 16/10000,7 年后增至 112/10 000,其后发病率逐渐下降。目前这些筛查试验比以前应用减少,发病率也下降到 4/10 000。发病率降低的原因目前尚不明确,但是可能与减少的离子辐射及改善的维生素 D 补充有关。

原发性甲状旁腺功能亢进症可以发生在任何年龄,但是最常发生于 40－65 岁,此年龄段的发病率约 1/1000。女性发病率高于男性,发病率比为 2∶1,并且,女性常常在绝经后的前十年中发病。在美国,约 80%的病人无疾病的典型体征或症状。随着过去 15 年中先进和特殊技术的发展,目前可对无症状原发性甲状旁腺功能亢进症病人进行评估,这些评估可有助于建立外科和内科治疗的谨慎可行的准则。

在甲状旁腺功能亢进症中,PTH 不适当地由单个或多个甲状旁腺腺体分泌并伴有血钙水平增加。由单个腺瘤、弥漫性增生、多发腺瘤或少见的甲状旁腺癌引起 PTH 过度分泌时,被称为原发性甲状旁腺功能亢进症。继发性甲状旁腺功能亢进症由持续的低钙血症刺激引起,可发生于维生素 D 缺乏或慢性肾衰竭时。三发性甲状旁腺功能亢进症为慢性继发性甲状旁腺功能亢进症病人发展为自发性 PTH 过度分泌及高钙血症,如经成功肾移植的病人可发展为三发性甲状旁腺功能亢进症,本章仅集中于介绍原发性甲状旁腺功能亢进症。

### (二)病因学和病理学

原发性甲状旁腺功能亢进症(简称甲旁亢)的病因学尚不清楚。当钙离子被灌注到高钙、甲状旁腺功能亢进症病人中时,PTH 水平不能被抑制。并且,当甲状旁腺功能亢进症病人的甲状旁腺细胞被体外培养时,可抑制 PTH 分泌的培养基中的钙离子浓度要显著高于正常人的甲状旁腺细胞 PTH 受抑制所需的钙离子浓度。甲状旁腺负责感受钙离子浓度的受体被克隆,是一个具有 7 个氨基酸跨膜区域的鸟苷三磷酸(GTP)连接蛋白。在原发性甲状旁腺功能亢进症病人中罕见此受体突变。

大多数甲状旁腺功能亢进症无法找到病因,这些患者均为散发病例。既往曾暴露于颈部离子辐射与甲旁亢发病增加有关。当被用于治疗躁狂症时,锂离子与高钙血症明显相关,10%的病人有 PTH 水平增加。噻嗪类利尿药可引起高钙血症,但是停药 6 周后仍持续存在的高钙血症通常意味着病人有隐性的原发性甲状旁腺功能亢进症。一些甲状旁腺功能亢进症的病人最常见甲状旁腺增生,属家族性常染色体显性遗传病,包括①家族性甲状旁腺功能亢进症;②多发性内分泌腺瘤 Ⅰ 型(Werner 综合征:甲状旁腺功能亢进症、胰岛细胞瘤和垂体瘤);③多发性内分泌腺瘤 Ⅱ 型(Sipple 综合征:甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进症)。甲状旁腺功能亢进症很少发生于多

发性内分泌腺瘤ⅡB型或Ⅲ型(甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、神经黏液瘤和马凡式体征)。

甲状旁腺的病理学异常可能为单个腺瘤、14个腺体增生、多发腺瘤或癌症。80%的甲状旁腺功能亢进症由单个腺瘤引起,15%由四个腺体增生引起;余下病例由甲状旁腺癌和多发腺瘤引起。单由组织学特征难以确定某一腺体为腺瘤还是增生,因此术中的大体病理对鉴别疾病是必要的。如仅有一个腺体异常而其他腺体均正常则可诊断为单发腺瘤。若一个以上的腺体异常则诊断为弥漫性增生。关于是否有多发腺瘤的可能目前尚存在争论。在几个研究中,曾有报道仅有两个腺体增大的病例,而其余两个腺体正常。一个少见的甲状旁腺增生形式是透明细胞增生,这种增生细胞中的细胞质有巨大的膜样排列的囊泡。最后,甲状旁腺癌的诊断是通过发现腺体内瘤细胞的有丝分裂性质或是在手术获得的大体标本中发现毛细血管或血管浸润。

**(三)体征和症状**

原发性甲状旁腺功能亢进症的病人可表现为各种症状和体征,有的病人可无任何症状,有的病人可有急性高钙危象。多数病人无症状或仅有虚弱或易疲倦,通过常规的钙离子化验以及多种筛查试验而确诊。急性高钙危象目前较罕见。

囊性纤维性骨炎较少见,骨X线片具有骨量减少、骨膜下骨吸收、棕色瘤、骨囊肿和颅骨斑点状脱钙。甲状旁腺功能亢进症病人骨活检可见增加的骨重建,与正常人相比有较多的类骨质表面和腐蚀面。然而,骨重建的动力学参数显示矿物质附着率未变。尽管原发性甲状旁腺功能亢进症病人中较少有手部X线片的骨膜下骨吸收及指骨末端的骨量减少,但慢性肾衰竭的继发性甲状旁腺功能亢进症病人可有此表现。

由于骨质疏松在老年病人是个严重的问题,人们很重视确定PTH对骨量的影响。随着骨量测定技术的改善,目前对骨小梁和皮质骨的变化均可以评估。几个早期的横断面研究提示甲状旁腺功能亢进症患者脊椎骨的骨小梁量减少。更近来的研究显示一些受影响的患者前臂或股骨的皮质骨减少。因此,增高的PTH水平似乎对皮质骨有影响。4个研究提示甲状旁腺功能亢进症患者脊椎骨压缩性骨折增加,但是一个研究发现无脊椎骨压缩性骨折发病率增加的证据。一个多于1800例患者的瑞典的研究结果表明,女性甲状旁腺功能亢进症患者无股骨颈骨折增加,但是男性患者的股骨颈骨折发病率增高。约20%的甲状旁腺功能亢进患者可发生肾结石。在肾结石患者中,约5%为甲状旁腺功能亢进症。PTH引起近端肾小管酸中毒,碳酸氢盐丢失增多,氢离子分泌减少以及磷重吸收阈值降低。这些变化引起高氯代谢性酸中毒,30%的患者会有低血磷。甲状旁腺功能亢进症可引起肾钙沉着症和继发的肾小球滤过率降低。由于肾小管对抗利尿激素反应降低,高钙血症可引起肾源性尿崩症。无症状的原发性甲状旁腺功能亢进症病人尿浓缩能力降低。

大部分甲状旁腺功能亢进症的其他体征和症状可归因于高钙血症,或者更确切地说,是归因于血中增加的钙离子水平。胃肠(GI)功能障碍包括厌食、恶心、呕吐和便秘。胃溃疡发生率增加,少见的情况是胃溃疡见于多发性内分泌腺瘤病Ⅰ型(甲状旁腺功能亢进症、胰岛细胞瘤,特别是胃泌素瘤,以及垂体瘤)。胰腺炎也可发生或被高钙血症加剧。中枢系统异常包括认知减退、近期记忆力下降、失眠、抑郁、昏睡甚至昏迷。因此,在老年抑郁和老年痴呆的鉴别诊断中,高钙血症和甲状旁腺功能亢进症尽管少见,但一定要予以排除。神经肌肉异常包括近端无力,下肢比上肢更明显。很多病人尚有不适和疲倦。皮肤钙盐沉着可引起皮肤瘙痒,较为罕见。关节异常可表现为关节软骨的钙焦磷酸盐沉积所致的假性痛风、钙化性肌腱炎及软骨钙质沉着病。主要的心血管异常为高血压的发病率增高。Stefenelli等报道,经外科确诊的原发性甲状旁腺功能亢进症患者的左心室肥厚发生率高(82%),主动脉和(或)二尖瓣钙化率增加(分别为46%和39%)。在甲状旁腺成功切除后41个月,左心室肥厚可逆转。这些观察尚需进一步的研究证实。

甲状旁腺功能亢进症的体征不常见,软组织钙化可引起假性痛风或表皮钙化。眼部的钙磷晶体沉积可引起结合膜炎。带状角膜病变(眼缘内与眼缘平行的钙磷沉积的垂直线)最好用裂隙灯检查鉴别。颈部触诊很难触到增大的甲状旁腺。一般来说,当在可疑的甲状旁腺病人颈部触到结节时,结节更可能是甲状腺组织而非甲状旁腺组

织。

**（四）诊断**

原发性甲状旁腺功能亢进症通常由增高的血钙水平、相关的低磷血症以及无任何其他明显疾病或药物诱因而诊断。血钙应该在空腹并无或最低程度静脉停滞的情况下测量数次。测定PTH的技术大大改善，目前可通过测定PTH直接诊断甲状旁腺功能亢进症而不需像以前一样排除多种情况。因此，为了诊断甲状旁腺功能亢进症，应直接测定PTH水平。早期检测手段测定PTH的碳末端部分，因为PTH的碳末端部分由肾清除，肾功能不全患者的高钙血症的诊断会受干扰。随着检测完整PTH分子技术的进步，目前可以使用放射免疫法（IRMA）或免疫化学发光法（ICMA）检测到90%的PTH升高患者。

通过PTH检测在临床工作中的验证以及既往的临床经验，实验室提供出反映原发性甲状旁腺功能亢进症患者的PTH和血钙水平的数值，这样有助于鉴别诊断其他原因引起的甲状旁腺功能亢进症。在大部分非甲状旁腺疾病所致的高钙血症中，除外产生PTH的恶性肿瘤的少见病例外，其他情况血PTH水平均降低。就如在鉴别诊断部分中提到的，恶性肿瘤相关的高钙血症在高钙血症的鉴别诊断中一直是一个需要注意排除的情况，但是直接产生活性PTH的肿瘤十分少见，大部分直接产生PTH的肿瘤为肾、胰腺、卵巢或肝的癌症。在这些情况下，肿瘤分泌的PTH相关肽在多数实验室中通常不和甲状旁腺产生的PTH发生交叉反应。

甲状旁腺功能亢进症的患者血磷可降低，也可正常，特别是如果存在肾损害的情况下血磷可以正常。尽管PTH促进产生磷尿，其他因子如饮食摄入和时间段等可影响肾对磷的处理。其他的血电解质异常，如高氯、低碳酸氢盐和低镁等特异性低，不足以诊断此病。血碱性磷酸酶水平增加和尿羟脯氨酸水平增加提示甲状旁腺功能亢进症影响到骨骼系统。

评估为甲状旁腺功能亢进症的患者应进行24h尿钙和肌酐排泄的检测。钙∶肌酐比值为0.1的患者可能为家族性高血钙低尿钙，这是一种遗传性疾病，患者有正常的PTH水平，不需手术治疗，此病由钙感受受体的失活突变引起。

因为目前的非侵入性影像技术还不足以作为确诊的依据，术前常规进行异常甲状旁腺的定位并不能作为诊断评价甲状旁腺功能亢进症的依据。有些治疗中心在评估$^{99m}$Tc-MIBI显像或超声显像的应用，但是这些尚不应该被常规应用于甲状旁腺切除术前对患者的评估。动脉造影和选择性静脉插管术寻找增强的PTH水平的技术较难，应由有经验的医师操作，并仅应用于颈部探查手术失败后持续甲状旁腺功能亢进症的患者。

**（五）鉴别诊断**

甲状旁腺功能亢进症的鉴别诊断主要是高钙血症的鉴别诊断，后者可由许多疾病和药物引起（表111-1）。当遇到高钙血症时首先需要排除的是恶性肿瘤，要结合临床情况。大部分恶性肿瘤相关的高钙血症患者通过全面的检查和常规的诊断方法可以找到明确的肿瘤病灶。因此，在评估高钙血症时，应常规进行X线胸片、乳腺X线照片及血、尿蛋白电泳。因为原发性甲状旁腺功能亢进症在老年女性中是常见的疾病，因此无明显恶性疾病证据的高钙血症的老年女性更有可能是原发性甲状旁腺功能亢进症而不是隐性的恶性肿瘤。

评估高钙血症时需考虑家族性低尿钙高血钙症（FHH）。尽管不常见，FHH可表现为高钙血症，患者通常有家族史，为常染色体显性遗传的模式，并且24h尿钙∶肌酐排泄比值为0.1，这种情况下应高度怀疑FHH。目前，在监测下的患此病的亲属无明显高钙血症的负效应，甲状旁腺切除术不能改善高钙血症。

药物（如噻嗪类利尿药和钙补充剂）引起的高钙血症可通过停药4周后血钙恢复正常而排除。维生素D中毒引起的高钙血症可通过检测25-羟维生素D水平诊断，中毒患者25-羟维生素D水平高于120ng/ml。高钙血症可见于肉状瘤病、肺结核和慢性真菌感染。这些疾病引起高钙血症的机制是肉芽肿组织的1,25-二羟维生素D的生成增多，继而引起胃肠道钙吸收增加。其他引起高钙血症的疾病如甲状腺功能亢进症、肾上腺皮质功能不全和维生素D中毒应该通过既往史或临床特征诊断。

**（六）治疗**

甲状旁腺功能亢进症的治疗依据患者的临床表现。因为大部分病例表现为无症状，通常不需

**表 111-1　高钙血症的鉴别诊断**

| | |
|---|---|
| 原发性甲状旁腺功能亢进症 | 锂中毒 |
| 　单发腺瘤 | 　噻嗪类利尿药 |
| 　增生 | 　雌激素/抗雌激素制剂 |
| 　多发性内分泌腺瘤 | 　茶碱类 |
| 恶性高钙血症 | 制动以及 |
| 　局部溶骨性高钙血症 | 　青年骨骼 |
| 　恶性肿瘤的体液性高钙血症 | 　恶性肿瘤 |
| 　$1,25(OH)_2D$ 介导的高钙血症 | 　Paget's 骨病(佩吉特骨病或变形性骨炎) |
| 肉芽肿疾病 | 　原发性甲旁亢 |
| 　肉状瘤病 | 　肾衰竭 |
| 　铍中毒 | 乳碱综合征 |
| 　肺结核 | 家族性低尿钙高血钙症 |
| 　组织胞浆菌病 | 低磷(酸盐)血症 |
| 　球孢子菌病念珠菌病 | 肾衰竭 |
| 　念珠菌病 | 婴儿特发性高钙血症 |
| 　念珠菌病 | 甲状腺功能亢进症 |
| 　硅胶移植 | 艾迪生病 |
| 药物 | 高蛋白血症 |
| 　维生素 D、维生素 A 中毒 | |

要即刻治疗，应首先进行彻底的诊断评估。当患者表现为高钙危象时(如血钙浓度大于 12 mg/dl)，应立即给予针对高钙血症的处理而非诊断性的检查。很多高钙血症患者存在脱水，可能需要几升的液体以使血钙降至 11.0 mg/dl 以下。待脱水缓解，患者情况稳定后再予进一步诊断。

目前对原发性甲状旁腺功能亢进症尚无有效的内科治疗。配合饮食钙摄入的限制，对绝经后妇女的 β 受体阻断药、雌激素治疗，应用磷酸钾的磷剂补充(Neutra-Phos-K：磷酸钾制剂的商品名)、依替膦酸(Didronel：乙哚乙酸二钠制剂的商品名)、口服磷酸纤维素等可以降低血钙水平，但同时此病的其他方面可能会继续进展。第二代磷酸盐、阿伦磷酸盐、利赛磷酸盐可以降低血钙水平，但是需要长期研究以评估这些药物对疾病的治疗效果以及其是否改变骨折率。一种新药——类钙剂(calcimimetic agents)目前正被研究中。类钙剂活化甲状旁腺的钙感受受体而抑制 PTH 分泌。一个长效活性的类钙剂西那卡塞(cinacalcet)已被食品药物监督局(FDA)批准用于治疗有慢性肾衰竭的继发性甲状旁腺功能亢进症以及甲状旁腺癌的高钙血症。此药未被批准用于原发性甲状旁腺功能亢进症，但是早期研究结果提示它有助于控制血钙水平。因此，对甲状旁腺功能亢进症的长期治疗一定要考虑是否需外科治疗或是随访患者直到有外科指征时进行手术。

因为许多甲状旁腺功能亢进症的病例无症状，在诊断时尚无任何疾病的合并症，故不需立即手术，有的患者永远不需手术。一个国立卫生研究院(NIH)的共识讨论会指出，由于手术是唯一有效的治疗方法，患者和医师都须认识到琐碎长期随访的必要性。目前对此病的长期并发症的理解和研究是不全面的，且尚无将无症状患者随机分为手术组和内科随访组的相关研究。

无症状甲状旁腺功能亢进症患者外科手术指征如下：①显著的高钙血症(大于 12.0 mg/dl)；②威胁生命的高钙血症病史；③肌酐清除率降低(小于相应年龄段正常值的 30%以下)；④肾结石；⑤显著升高的 24h 尿钙排泄率(大于 400mg)；⑥直接测量骨量减少(比相应年龄段的正常人低于 2 个标准差)。下列情况最好外科治疗：①患者希望外科手术；②不可能进行长期细致的随访；③并存其他疾病使治疗复杂化；④患者较年轻(小于 50 岁)。在成功的外科治疗后，复原较

快。血钙在数小时至数天内恢复正常。在肾结石患者中,反复的肾结石减少90%。骨量也在外科手术后得以改善,患者的股骨和腰椎的骨密度在4年内分别增加12%和20%。

血钙低于11.0 mg/dl且无其他疾病证据的患者可安全地进行随访。目前存在共识,不适和疲倦与甲状旁腺功能亢进症有联系,但是手术并不能改善这些主诉。对血钙水平低于11.0mg/dl的有神经精神异常的病人也不能通过手术改善。目前,无直接测量的标志物可被用于预期哪些患者会出现骨量丢失、肾结石或肾小球滤过率下降。因此,无症状甲状旁腺功能亢进症患者需要密切随访;另外,尚需对患者进行教育,以使患者了解高钙血症的症状和体征。维生素D缺乏可引起继发性甲状旁腺功能亢进症,而原发性甲状旁腺功能亢进症患者也可以维生素D缺乏。当查到维生素D缺乏时,应给予患者每日400U维生素D补充。这些患者应每年进行血钙、肌酐、肌酐清除率测定,并每年进行泌尿系统放射检查以排除结石的可能。很多专家认为骨量测定(脊柱、股骨头以及桡骨)应该每2~3年随访一次,直到测定值稳定。因此,如果医师和患者决定不进行手术治疗,则必须进行患者教育和长期随访。

对于需要外科手术的患者,最重要的是应该由富有颈部手术经验和甲状旁腺探查经验的外科医师进行手术。对于一个经验丰富的外科医师,除非需要分离胸骨探查胸骨下甲状旁腺,通常甲状旁腺切除术不是一个重大的手术。四个腺体均应被找到,做病理活检以进行病理学证实。因为80%甲状旁腺功能亢进症患者是由单发腺瘤引起的,切除发病的腺体即可治愈疾病。当甲状旁腺功能亢进症由增生引起时,大部分外科医师切除3.5个腺体,并标记剩余的部分以便日后有必要再次手术时易于寻找。有些外科医师在切除所有甲状旁腺后将一小部分甲状旁腺组织移植到前臂内侧,特别是当医师预期切除更多的组织后增生可能会成为日后的问题时(如伴有慢性肾衰竭的患者)。

手术后72h应密切检测患者是否有低钙血症的迹象。神经过敏、麻刺感、Chvostek征或低钙束臂征阳性提示由低钙血症,继而可通过血清总钙或离子钙证实。很多患者会经历短暂的低钙血症,只有在血钙水平低于8mg/dl时才需给予额外的钙剂补充。可以给予数日静脉内氯化钙或葡萄糖酸钙,但是持续的低钙血症应该给予每日1000~1200mg的口服钙剂。如果高钙血症严重,可每日给予1,25-双羟维生素D(骨化三醇)0.5~1μg/d,每日分两次给药。因为骨化三醇可引起高钙血症和高钙尿症,必须监测血、尿钙水平。囊性纤维性骨炎(饥饿骨)患者由于骨骼过量的钙磷吸收而出现低钙血症,这类患者具有正常或低血磷水平。目前由于对疾病的早期发现,这个并发症比较少见,对于此并发症有必要进行3个月以内的钙补充治疗和骨化三醇治疗。永久性甲状旁腺功能减退症是甲状旁腺切除术的少见并发症(当由经验丰富的医师进行手术时),但是此并发症有可能发生。术后低钙血症和高磷血症提示甲状旁腺功能减退症。这个可能是由于手术中甲状旁腺组织损失而出现的暂时性的功能减退,故需对患者进行随访以确定经过一段时间后甲状旁腺功能是否会恢复。最后,甲状旁腺功能亢进症患者可能会有低镁血症,这是引起低钙血症的另一个原因。因此,术后出现低钙血症应检查是否有低镁血症。因为血镁水平可能不能反映组织的储存量,如果发现有低镁血症,病人应接受胃肠外镁补充治疗。

## 二、Paget骨病

### (一)流行病学

Paget骨病首次由James Paget于1877年提出,是一种骨重建加速的局灶性疾病。在James Paget的最初著作中,他描述了6例具有增大颅骨、听力障碍、四肢弯曲和驼背的患者,他称这种疾病为畸形性骨炎,并认为是炎症病变导致的损害,使受影响骨骼在一个个体的一生之中逐渐出现进行性畸形。

Paget病是年龄偏大人群中的疾病。在美国,此病60岁以上的老年人发病率为1.8%,其发病率在90岁以上时增至10%~15%。Paget病男女的发病率相同。此病在40岁以前很少被识别。Paget骨病在新西兰、英国、西班牙和美国的发病率和严重性正逐渐下降。目前尚无对发病率和严重性下降的解释。

鹿特丹的一个队列研究应用血碱性磷酸酶水

平和 X 线片进行评价。在其他肝酶活性正常仅有血碱性磷酸酶升高的患者中，20％被诊断为 Paget 骨病。在血碱性磷酸酶正常的患者中，应用 X 线片可诊断 2.3％的 Paget 骨病。荷兰的 Paget 骨病人群发生率为 3.6％。重要的是，在这个国家 84％的 Paget 骨病患者血碱性磷酸酶水平正常。

Paget 病有显著的地理分布。此病在英国、西欧、美国、澳大利亚和新西兰最为普遍，在斯坎蒂纳维亚、中国、日本和印度则比较少见。

**(二)病因学**

Paget 骨病的病因不明，目前有公布的互不排斥的两个假说，一个是病毒致病，另一个是基因易感性。自从 20 世纪 70 年代早期，研究提示副黏液病毒可能在此病发病中发挥作用。研究也记录了家族性发病的情况，提示基因遗传也与此病发病有关。

几个副黏液病毒(麻疹病毒、呼吸合胞体病毒、犬瘟热病毒)被认为与 Paget 病发病有关。这个假说基于在破骨细胞细胞核和细胞质中存在核蛋白壳样结构和抗原。并且，在破骨细胞和单核细胞祖细胞中发现麻疹病毒信使 RNA。然而，在 Paget 细胞中没有找到病毒。尽管应用敏感技术，但没有找到任何类型的副黏液病毒 RNA 或病毒感染的直接证据。在其他 3 种骨骼疾病——骨质疏松、致密性骨发育不全、破骨细胞瘤——中发现了核内包涵体。将麻疹病毒核壳体蛋白引入破骨细胞的转基因小鼠发展出类似 Paget 病患者中出现的骨骼损害。

有报道，在 Paget 病患者的骨髓液和外周血中，白介素-6(IL-6)水平升高，当在正常骨髓细胞中加入 IL-6 时，破骨细胞形成增多。骨髓微环境中的细胞因子被认为会影响破骨细胞前体的发展，一旦初始损害发生，细胞因子会将损害限制在局部。目前仍不知道初始损害是如何发生的。

此病 15％～30％的患者有家族史，支持 Paget 病的基因病因学的假说。在西班牙的一个研究中，40％的 Paget 病病人有一个受影响的一级亲属。一些病情更严重的患者有骨盆、脊柱、近端股骨和头颅的改变，且发病年龄较早。这样的患者多有家族史。目前在 7 条染色体中找到 Paget 病相关的位点。其中一个 PDB 相关的基因已经鉴定:SQSTM1 基因，位于染色体 5p35 的 PDB3 区。SQSTM1/p62 蛋白是在 RANK 信号通路中的一个支架蛋白，但是关于 Paget 病的发病机制目前尚不明确。

目前的假说是具有 Paget 病的基因易感性的患者在中老年以后感染致病病毒，从而引起发病。但疾病多累及一些特定部位的骨骼，多在 60 岁以后显现的原因和机制尚不明确。

**(三)病理生理学**

Paget 病是骨重建加速的局部病变，对正常骨重建过程应予了解(见第 117 章)。在人的一生中，所有部位的骨骼均须不断重建，以修复获得性微骨折，并加强新的或增加承重负荷的骨骼部分。这个过程开始于破骨细胞自巨噬细胞系骨髓集落形成单位迁徙至需要骨重建的表面。破骨细胞经过 2～4 周在局部形成一个 50μm 深度的腔隙后自发凋亡。源自成纤维细胞系的骨髓集落形成单位另一系列的细胞——成骨细胞出现在吸收的腔隙中，并充之以称为骨板的骨样组织板层。这个腔隙充满了骨样组织，成骨细胞也在软骨中形成羟磷灰石结晶，后者可增加基质强度。骨重建的过程紧密偶联结合，骨吸收率的增加或减少相应会出现骨形成的增加或减少。通过这个偶联的过程，对大部分人来说足以维持一个一生适用的、轻量的骨骼支架。我们目前已知这个偶联过程由成骨细胞和破骨细胞分泌的细胞因子和生长因子介导，从而参与控制骨重建的过程。对成骨细胞分化和功能控制的最终的共同通路是 NF-κB (RANK)受体、NF-κB 配体 (RANKL)活化物和骨原壳蛋白 osteoprotogerin(OPG)的受体活化。IL-6 和巨噬细胞集落刺激因子的通路是成功细胞分化和功能的主要调节者。

在 Paget 病损害中，基本的异常发生在破骨细胞。一个主要的病理学特征是破骨细胞及细胞核数量和尺寸增加。正常的破骨细胞有 10 个细胞核，而 Paget 病发病的骨骼区域破骨细胞最多有 100 个细胞核。在增加的骨重建活动区域中，有一个代偿性的成骨细胞的数量和尺寸增加，可进而引起大量的新骨形成。增加的骨转化率破坏了骨样组织的正常板层样结构，引起不成熟的针织样或花斑样骨结构。这种骨骼的纤维化、血管形成增加，哈弗斯管扩大。因此，尽管骨骼在 X

线片上表现为密度增强，但骨脆性增加，更易于骨折，随承重而发生弯曲，特别是颅骨，可随骨重建活动增加而增大。

**（四）临床表现**

Paget 骨病患者可有各种症状。依据临床情况，70%～90%患者可无症状。在一个三级医疗机构中，20%～30%的患者会有症状。相反，在一个基层医疗机构，仅有 10%患者有相关的症状。很多患者是偶然在一个多相化验筛查中示血碱性磷酸酶升高而确诊的，或是经放射线摄片后发现了无症状的骨损害。本病可影响多部位骨骼，可以是单骨性的也可是多骨性的。症状依赖受累的骨或是骨骼的具体部位以及骨重建的活动。很多影像学显示有 Paget 骨病证据的患者无任何症状。

最常见的受累骨为骨盆、腰椎、颅骨和近端股骨。骨骼的所有区域均可被疾病影响。在有症状的 Paget 病病人中，可有轻度至重度骨痛。疼痛通常与活动有关。疼痛性质多样，可为钝痛、灼痛或钻顶样痛。急性疼痛可出现在受累骨病理性骨折后。骨痛可以产生于增加的血管形成或无序的骨形成，以致新骨量增加引起的骨膜牵张。关节周围的疼痛可能是 50%有症状病例表现的症状，并且是一个重要的诊断性问题，因为 Paget 骨病通常影响围绕主要关节如髋关节、膝关节的骨骼以及椎骨，同时伴有关节间隙的狭窄和骨赘的形成。



图 111-1 一个 78 岁的胫骨受累的 Paget′s 病患病女性：左后前位胫腓骨 X 线片。在胫骨的近端是一个 25 年前失败的截骨术后影像。注意胫骨侧弯。胫骨具有特征性的由异常骨重建过程导致的皮质骨尺寸增加。在胫骨远端部分可见进展的溶骨前缘，有时被称为“草缘征”(blade-of-grass lesion)

承重骨弯曲是另外一个常见的特征，大部分发生在股骨、胫骨、肱骨和尺骨（图 111-1）。股骨和胫骨中所见的弯曲常常与弯曲骨的凸面的应力性骨折有关（图 111-2）。骨变形改变了通过毗邻关节的力的转换，引起了关节软骨的过早丢失和继发的特别是在髋、膝部的骨关节炎。除了骨变形，受累骨还可增大。邻接 Paget 骨病损害的关节的退行性关节炎引起了关节旁扩大，并改变了软骨下骨支持（图 111-3）。



图 111-2 一个累及股骨和髂骨的 68 岁老年 Paget′s 骨病患者的右股骨近侧和骨盆的放射线图像。股骨颈和股骨的角度减少，骨强度减低，髋关节真性畸形。另外注意股骨后侧弯曲并伴有股骨骨盆侧的压力性骨折

神经系统并发症反映了此病倾向于影响中轴骨骼。颅骨病变可引起非特异头痛，可能是由于血流量增加。颅骨受累的患者可发生耳聋。Paget 骨病的颞骨病变可引起传导性耳聋。耳蜗受累可引起混合的感觉性耳聋和传导性耳聋。视